

"SYNTHESE ET PROPRIETES DE NOUVEAUX TYPES DE SUCRES SOUFRES"

THESE

présentée à la faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences chimiques

par

Hansjörg EDER

de

GENEVE

Thèse No 1909

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1979

UNIVERSITE DE GENEVE
Section de Pharmacie
Chimie pharmaceutique

FACULTE DES SCIENCES
Professeur J.M.J. TRONCHET

"SYNTHESE ET PROPRIETES DE NOUVEAUX TYPES DE SUCRES SOUFRES"

THESE

présentée à la faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences chimiques

par
Hansjörg EDER

de
GENEVE

Thèse No 1909

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1979

La Faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs J.M.J. Tronchet, professeur ordinaire et directeur de thèse, U. Burger, chargé de cours (Département de chimie organique) et B. Gross, professeur (Université de Nancy — France), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 28 février 1979

Le Doyen :
Bernard Levrat

Thèse No 1909



Les recherches conduisant à cette thèse ont été effectuées au cours des années 1972-78 dans le laboratoire de chimie pharmaceutique de l'Université de Genève sous la direction du professeur J.M.J. Tronchet, que je tiens à remercier très chaleureusement pour les sentiments profondément humains qu'il a manifestés à mon égard et pour les nombreux et judicieux conseils qu'il m'a prodigués tout au long de ce travail.

J'aimerais remercier sincèrement le professeur B. Gross (Université de Nancy — France) et le Dr U. Burger (Département de chimie organique — Université de Genève) d'avoir bien voulu participer au jury de cette thèse.

Mes remerciements s'adressent également au Dr Françoise Barbalat-Rey pour l'interprétation de certains des spectres de RMN, et au Dr Jeannine Tronchet pour la lecture du manuscrit.

Je tiens aussi à remercier Madame R. Marthaler pour la dactylographie, Mademoiselle M.C. Dunand pour son aide technique et Monsieur G. Moret pour le dessin des schémas et figures de cette thèse.

Je m'en voudrais d'oublier mes camarades du laboratoire qui ont toujours su créer une atmosphère de travail amicale et détendue.

A MES PARENTS

Ma chère maman, mon cher papa,
Voilà quelques lignes pour vous dire
à quel point je vous aime et comme
je suis fier de vous.

Vous êtes pour moi un exemple
et une source d'inspiration. Votre
soutien et vos conseils me
font grand bien.

Je vous embrasse très fort
et j'espère que ces quelques
lignes vous feront plaisir.

À bientôt, j'espère.
Bonne nuit.

Votre fils,
[Signature]

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I	
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE I	4
I.1. GENERALITES SUR LES THIOSUCRES	5
I.2. ELABORATION DU SUBSTRAT	7
I.2.1. Préparation de l' ω -thiosucre (2)	7
I.2.2. Voies oxydatives de l' ω -thiosucre (2)	8
I.2.2.1. Choix de l'oxydant	8
I.2.2.2. Résultats et discussion	11
I.2.3. Halogénations	14
I.2.3.1. Résultats	17
I.2.3.2. Discussion	19
I.3. SPECTROSCOPIE	26
I.3.1. Spectroscopie infrarouge	26
I.3.2. Spectroscopie ultraviolette	30
I.3.3. Pouvoirs rotatoires	32
I.3.4. Spectroscopie de masse	33
I.3.5. Spectroscopie de RMN	37
I.4. ANALYSE CONFORMATIONNELLE	44
I.4.1. Conformation des cycles furanniques	45
I.4.2. Conformation au niveau de la liaison C(4)-C(5) des composés de configuration α -D-glucosé	48
I.4.3. Conformation au niveau de la liaison C(5)-C(6) des composés de configuration α -D-glucosé	49
I.4.4. Conformations au niveau de l'atome de soufre	50
I.4.5. Conformation du substituant en C(4) des sucres cétoniques	51
I.4.5.1. Orientation du carbonyle par rapport au cycle furannique	52
I.4.5.2. Orientation du groupement benzylthio par rapport au carbonyle	55
I.4.5.3. Conformations au niveau de la liaison soufre-carbone benzylique	57

I.5. CONCLUSION	58
I.6. PARTIE EXPERIMENTALE	60
I.6.1. Généralités	60
I.6.2. Description des synthèses	62

CHAPITRE II

PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE II	85
II.2. INTRODUCTION	86
II.2. YLIDE DU SOUFRE: PREPARATION ET PROPRIETES	86
II.2.1. Préparations	86
II.2.1.1. Généralités	86
II.2.1.2. Résultats	88
II.2.1.3. Discussion	90
II.2.2. Propriétés	97
II.2.2.1. Généralités	97
II.2.2.2. Résultats	99
II.2.2.3. Discussion	104
II.3. GENERATION D'UN CARBENE DE SUCRE	118
II.3.1. Introduction	118
II.3.2. Résultats	118
II.3.3. Discussion	120
II.4. CONCLUSION	128
II.5. PARTIE EXPERIMENTALE	129

CHAPITRE III

PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE III	153
III.1. GENERALITES	155
III.2. RESULTATS	156
III.2.1. Comportement en présence de bases et de mononucléo- philes dont l'hétéroatome ne porte qu'un seul hydrogène mobile	156

III

III.2.2. Comportement en présence de mononucléophiles dont l'hétéroatome porte deux hydrogènes mobiles	160
III.2.3. Comportement en présence de binucléophiles	166
III.3. DISCUSSION	176
III.3.1. Mononucléophiles dont l'hétéroatome ne porte qu'un seul hydrogène et bases	176
III.3.1.1. Mononucléophiles	176
III.3.1.2. Comportement en présence de bases	184
III.3.1.3. Réduction du composé (31) par NaBH_4	202
III.3.2. Mononucléophiles dont l'hétéroatome porte deux hydrogènes	203
III.3.2.1. Aspects mécanistiques	203
III.3.2.2. Aspects configurationnels	210
III.3. BINUCLEOPHILES	214
III.4. CONCLUSION	218
III.5. PARTIE EXPERIMENTALE	220
CONCLUSION	258
BIBLIOGRAPHIE	260

INTRODUCTION

Malgré l'utilisation du soufre depuis les origines les plus lointaines de la chimie organique, cet atome exerce encore de nos jours, grâce à sa grande versatilité synthétique, un pouvoir de fascination indéniable sur les chimistes organiciens, comme le témoignent les nombreux ouvrages et revues traitant de ce sujet. Les composés soufrés datant de la première moitié de ce siècle ont été passés en revue dans la série de "Methoden der organischen Chemie" de Houben-Weyl [1]. Depuis, un nombre considérable de traités relatifs à ce type de composés ont vu le jour, dont:

"Organic Compounds of Sulphur, Selenium and Tellurium", de D.M. Reid Sr. [2].

"Sulfur in Organic and Inorganic Chemistry", de A. Senning [3].

"Topics in Sulfur Chemistry", de A. Senning [4].

"Organic Chemistry of Sulfur", de S. Oae [5].

"Organic Sulfur Compounds", de N. Karasch [6].

En plus de ces ouvrages, dont la liste n'a pas la prétention d'être exhaustive, mentionnons encore un certain nombre de revues parues dans le courant de cette décennie, telles que celle de L. Field [7], traitant des développements synthétiques des composés organosoufrés depuis 1970, celle de B.M. Trost [8], J.G. Tillett [9], R. Mayer [10] et E. Block [11].

La très grande richesse réactionnelle des molécules contenant un atome de soufre peut sans doute être attribuée aux nombreux degrés d'oxydation que peut prendre cet atome. Ainsi les propriétés chimiques des mercaptans, sulfures, sulfoxydes, sulfones, sulfates d'alkyle, sont toutes très diverses.

Nombre d'oxydation	Structure	Appellation	Structure	Appellation
- 2	$R-\bar{S}H$	mercaptan	$R-\bar{S}-R'$	sulfure
0	$R-\bar{S}-OH$	acide sulfénique	$R-\overset{O}{\underset{ }{S}}-R'$	sulfoxyde
+ 2	$R-\overset{O}{\underset{ }{S}}-OH$	acide sulfinique	$R-\overset{O}{\underset{ }{S}}-R'$	sulfone
+ 4	$R-\overset{O}{\underset{ }{S}}(OH)_2$	acide sulfonique	$RO-\overset{O}{\underset{ }{S}}-OR'$	sulfites
+ 6	-	-	$RO-\overset{O}{\underset{ }{S}}(OR')_2$	sulfates

Les atomes de soufre et d'oxygène étant situés dans la même colonne du tableau périodique, leur comportement chimique présente certaines analogies. Celles-ci sont toutefois limitées par le fait que contrairement à l'oxygène, l'atome de soufre possède dans sa couche de valence des orbitales d vacantes qui peuvent être mises à contribution pour stabiliser une charge négative placée sur un atome de carbone adjacent, stabilisation impossible à réaliser dans le cas de l'oxygène. Une charge positive portée par un carbone adjacent peut, par contre, être stabilisée par l'un comme par l'autre de ces deux atomes. Ces différentes propriétés du soufre se sont révélées particulièrement importantes pour le développement de nouvelles voies synthétiques conduisant à la formation de liaisons carbone-carbone. L'introduction d'un ou de plusieurs groupements fonctionnels dans la proximité immédiate d'une fonction thioéther devrait donc conférer à la molécule des propriétés chimiques aussi riches qu'inattendues. C'est ce que nous nous sommes efforcés de montrer tout au long de ce travail que nous avons subdivisé en 3 chapitres.

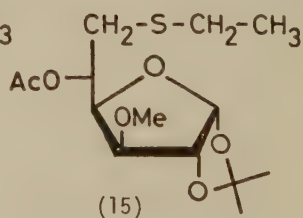
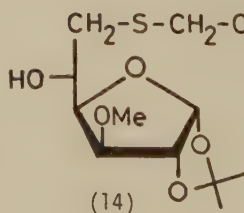
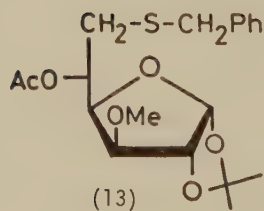
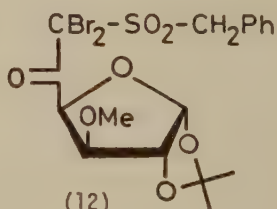
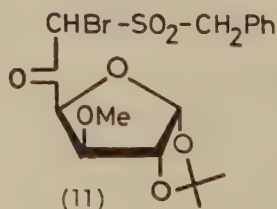
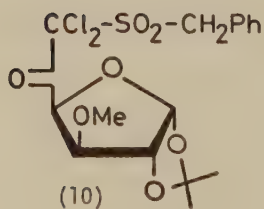
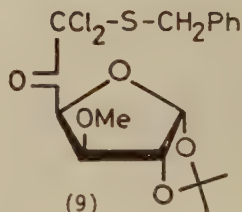
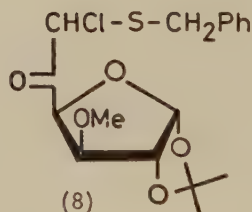
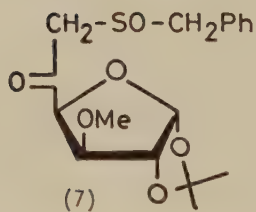
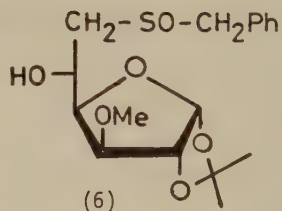
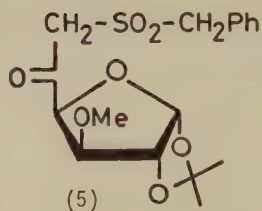
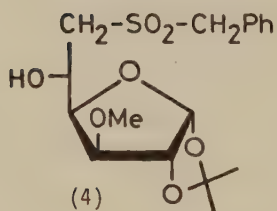
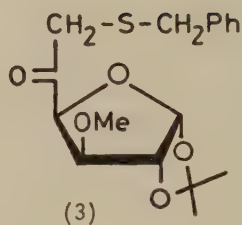
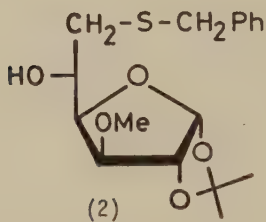
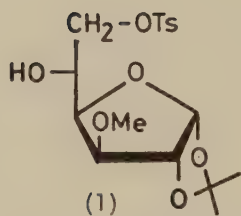
Dans le premier, après une brève introduction sur les thiosucres, nous décrirons une approche synthétique conduisant à un thioéther de sucre (2). Cette molécule devrait nous permettre, grâce à un choix judicieux du réactif, d'accéder à des thiosucres portant dans le voisinage immédiat du soufre divers groupements fonctionnels intéressants.

Les chapitres 2 et 3, seront consacrés à une étude chimique plus détaillée de certains des composés préparés au cours du chapitre 1. Dans chaque chapitre nous essayerons d'élucider, dans la mesure de nos possibilités, les problèmes configurationnels et conformationnels présentés par ces différentes molécules. Notons toutefois d'emblée que dans de nombreux cas les résultats expérimentaux sont insuffisants par rapport à la complexité du problème, ce qui rend l'attribution des configurations absolues et des conformations privilégiées difficile.

CHAPITRE I

FONCTIONNALISATION D'UN SUCRE PAR LE SOUFRE

Principaux composés du chapitre I

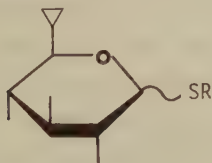


I.1. GENERALITES SUR LES THIOSUCRES

Notre connaissance des hydrates de carbone contenant un atome de soufre est fort ancienne, puisque le premier exemple de thiosucre naturel rencontré dans la littérature date de 1831 [12]. Il s'agissait d'un 1-Thio-D-glucoside isolé à partir des glycosides complexes contenus dans les huiles moutarde des familles des Cruciferae, Capparidaceae et Resedaceae. Depuis, la chimie de ce type de composés a connu un essor considérable. Nous en trouvons les reflets dans plusieurs revues consacrées à ce sujet, telles que celles de Raymond [13] Reid [14] Horton [15], [16], [17] et Stanek [18]. Toutefois, ce n'est qu'avec l'introduction de méthodes synthétiques nouvelles en chimie organique, et avec leur application à la chimie des sucres, que les progrès les plus spectaculaires ont pu être réalisés.

L'appartenance des atomes d'oxygène et de soufre à la même colonne du tableau périodique conduit à une certaine analogie chimique des molécules comportant ce type d'atomes. Cette analogie s'avère néanmoins assez limitée, puisque des différences de réactivité relativement importantes peuvent être observées [19]. Il en est ainsi par exemple de l'hydrogénation aisée de nombreux thiosucres conduisant aux désoxysucres correspondants, transformation impossible à réaliser avec les analogues oxygénés. Ces thiosucres peuvent être classés en différentes catégories selon la position de l'atome de soufre.

Dans la première catégorie, le soufre est placé sur le carbone 1 du sucre; il peut être substitué ou non. Dans le premier cas, nous serons en présence d'un 1-thioglycoside [1], tandis que dans le deuxième cas, il s'agira d'un 1-thioaldose [11].



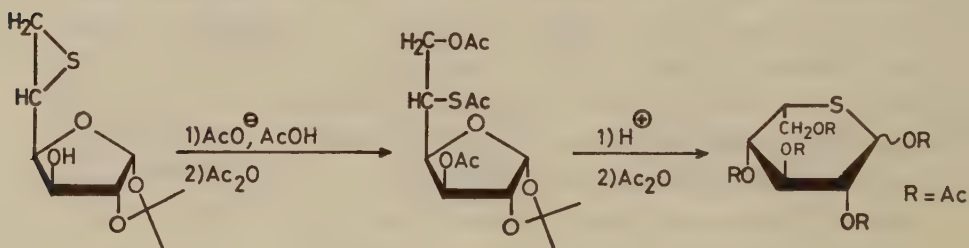
[1] R = alkyle

[11] R = H

Ces deux types de sucres ont été synthétisés en laboratoire pendant la première moitié du siècle déjà [20-22].

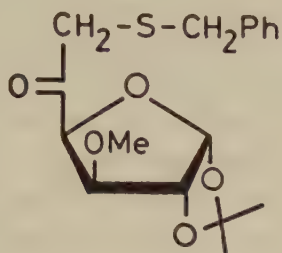
Dans la deuxième catégorie, nous incluerons tous les sucres portant l'atome de soufre ailleurs que sur le carbone 1. Cette catégorie, contrairement à la précédente n'a connu un réel développement qu'au cours de la deuxième moitié de ce siècle. De nombreuses voies synthétiques, faisant toutes appel à des substitutions nucléophiles sur des substrats aussi divers que des esters sulfoniques [23], des halogénures [24], des époxydes [25] et des episulfures [26], conduisent à ce genre de composé.

Dans cette catégorie, nous pouvons aussi inclure les sucres possédant un atome de soufre intracyclique. Ces composés ne sont apparus que plus tardivement dans la littérature, puisque le premier exemple date de 1961 [27]. L'étape essentielle de chacune de ces synthèses réside dans la préparation d'un 5-thio-sucre, qui après déblocage se cyclise sous la forme 5-thioaldopyranique. Le schéma réactionnel suivant montre un exemple de ce type de synthèse:



Dans une troisième catégorie, nous comprendrons les sucres portant deux atomes de soufre sur le même carbone, à savoir des dithioacétals, dérivés de sucres carbonylés. Depuis le travail classique d'Emil Fischer [28] à la fin du siècle dernier, cette catégorie de molécules a été passée en revue par plusieurs auteurs [14, 18, 29], dont les plus récents sont Wander et Horton [17]. Le grand intérêt des chimistes des sucres pour ces composés provient très certainement de leur grande versatilité synthétique: puisqu'il est possible d'effectuer des transformations soit sur le groupement dithioacétal soit sur les hydroxyles [30]. Dans notre cas, nous nous intéressons à la préparation d'un thio-éther de sucre de la deuxième catégorie, et plus particulièrement du 6-S-benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-6-thiohexofurannos-5-ulose dont nous

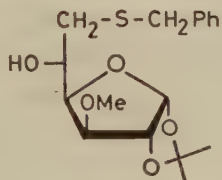
avons représenté la structure ci-dessous :



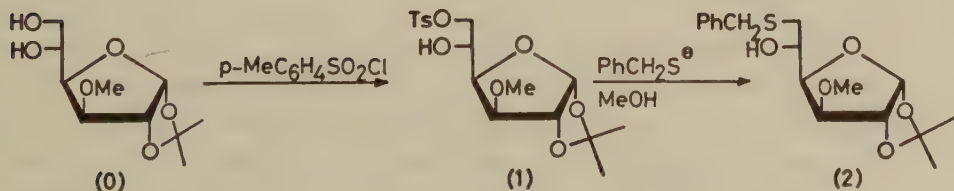
I.2. ELABORATION DU SUBSTRAT

I.2.1. Préparation de l' ω -thiosucre (2)

L'intermédiaire clé pour la préparation d'un tel substrat et son précurseur direct est le 6-S-benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-6-thiogluco-furannose de structure



Ce dernier composé est facilement accessible selon le schéma réactionnel ci-dessous :



Les techniques utilisées au cours de ces réactions sont connues depuis longtemps, puisque la première substitution nucléophile effectuée sur un sucre en vue d'obtenir un thioéther a été réalisée par Wrede en 1921 [24]. La préparation de l'ester tosiq (1) par tosylation sélective du 1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-glucofurannose [31] au moyen de chlorure de tosylo [32, 33] ne nous a pas posé de problème particulier puisqu'elle a lieu avec un rendement de 80%. Le point délicat de cette réaction est la présence de l'alcool secondaire situé sur le C-5, qui risque, si les conditions ne sont pas bien contrôlées, d'être tosylé à son tour. Ce danger est évité si l'on travaille avec un excès léger de réactif et à basse température.

Le thioéther (2) est aisément obtenu en traitant le dérivé tosylé (1) par un excès de benzylmercaptan dans du méthanol à reflux. Afin d'améliorer la nucléophilicité du soufre, nous avons traité le benzylmercaptan par un équivalent de méthylate de sodium, formant ainsi la base conjuguée du thiol.

I.2.2. Voies oxydatives de l' ω -thiosucre (2)

I.2.2.1 Choix de l'oxydant

De nombreux agents oxydants sont actuellement à la disposition du chimiste. Toutefois, la présence dans la molécule à la fois d'un soufre et d'un alcool limite considérablement le choix des réactifs, si l'on veut oxyder sélectivement soit l'une, soit l'autre de ces deux fonctions. Parmi ceux-ci nous distinguerons :

- 1) Les oxydants non spécifiques qui atteignent à la fois le soufre et l'alcool.
- 2) Les oxydants spécifiques du soufre.
- 3) Les oxydants spécifiques des alcools.

Dans la première classe d'oxydants nous avons choisi le tétraoxyde de Ruthénium, connu pour sa grande réactivité vis-à-vis des alcools secondaires

D'autre part, à cause de son pouvoir d'oxydation élevé, il oxyde aussi les sulfures en sulfones [34]. Ce solide volatile jaune, soluble dans l'eau et les solvants chlorés tels que le CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CCl_4 , réagit souvent violemment avec la plupart des autres solvants organiques. Il est aisément préparé par

oxydation de RuO_2 (insoluble dans l'eau) à l'aide d'une solution aqueuse de métaperiodate de sodium [357].

Dans la classe des oxydants spécifiques du soufre, nous avons choisi les réactifs suivants: - OsO_4 (H_2O_2)

- acide m-chloroperbenzoïque.

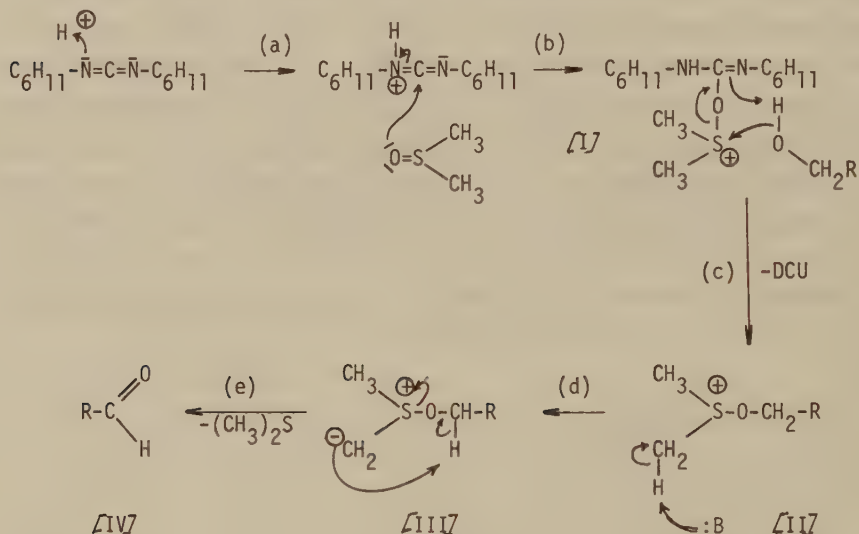
A des températures modérées le peroxyde d'hydrogène et les hydroperoxydes oxydent les sulfures organiques en sulfoxydes, tandis que les peracides conduisent rapidement aux sulfones. Toutefois, comme la vitesse de formation de ces deux types d'oxydes est très différente, il est possible, d'obtenir sélectivement soit le sulfoxyde, soit la sulfone par simple contrôle stoechiométrique du peracide [367]. Du point de vue mécanistique c'est l'oxydation des sulfures en sulfoxydes qui est la mieux connue, mais il est généralement admis que la formation des sulfones passe fondamentalement par la même voie [37]: le sulfure forme un complexe avec le peracide, subissant une série de déplacements d'électrons qui provoquent la migration du proton du peracide et un transfert de l'oxygène sur le soufre:



Cette capture intramoléculaire d'un proton est favorisée par les solvants aprotiques, dans lesquels les interactions polaires sont fortes, et qui ne peuvent pas entrer dans une compétition avec le peracide en fournissant eux-mêmes un proton. Ceci est particulièrement bien illustré dans le cas de l'oxydation du p,p'-dichlorobenzylsulfure par l'acide perbenzoïque, qui est beaucoup plus rapide dans un solvant aprotique que dans l'isopropanol [387].

Le choix d'un oxydant spécifique des alcools a été beaucoup plus délicat puisqu'il s'agissait d'éviter une oxydation simultanée du soufre. Cette contrainte nous a interdit l'emploi des oxydants classiques des alcools tels que les dérivés du Cr^{VI} ($\text{CrO}_3, \text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$), du Mn^{VII} (KMnO_4) et du Ru^{VIII} (RuO_4). C'est pour-

quoï, il nous a semblé judicieux de faire appel à un réactif tel que le DMSO qui utilise sa fonction sulfoxyde comme agent d'oxydation. Nous avons employé la technique d'oxydation de Pfitzner et Moffatt [39], qui consiste à traiter l'alcool à oxyder avec 3 équivalents de DCC, de la pyridine, de l'acide phosphorique, un solvant inerte tel que le benzène, et du DMSO. Cette méthode permet d'effectuer l'oxydation en milieu essentiellement neutre. Le mécanisme suivant de la réaction a été proposé [40,41]:



La réaction commence par une protonation de l'azote de la DCC facilitant ainsi l'attaque nucléophile du DMSO sur le carbone central du réactif (étapes a et b). Le produit d'addition **[I]** pourra alors subir une attaque nucléophile par l'alcool à oxyder, pour former le sel de sulfonium **[II]** et de la dicyclohexylurée (DCU). Cette étape (c) est considérée comme déterminante de vitesse. Ce sel d'alkylsulfonium **[III]** subit alors l'arrachement d'un proton par une base conduisant à l'ylide **[IV]** (étape d), qui par élimination d'une molécule de diméthylsulfure fournit le dérivé carbonyle **[IV]** (étape e).

I.2.2.2. Résultats et discussion

L'application de ces différents agents oxydants au thiosucre (2) nous a permis d'obtenir celui-ci dans ses différents états d'oxydation, puisqu'il a été possible de préparer sélectivement les sulfoxyde et sulfone de (2) de même que les sulfoxyde et sulfone de (3). Ces différentes interconversions sont représentées sur la figure 1.

L'oxydation du 6-S-benzyl-1,2-0-isopropylidène-3-0-méthyl- α -D-6-thioglucofurannose (2) en solution dans l'éther, par H_2O_2 à 30%, une quantité catalytique d' OsO_4 et en présence de BaCO_3 [42], fournit après 12 heures de réaction, le 6-benzylsulfonyl-6-désoxy-1,2-0-isopropylidène-3-0-méthyl- α -D-glucofurannose (4) avec un rendement de 56% (voie C).

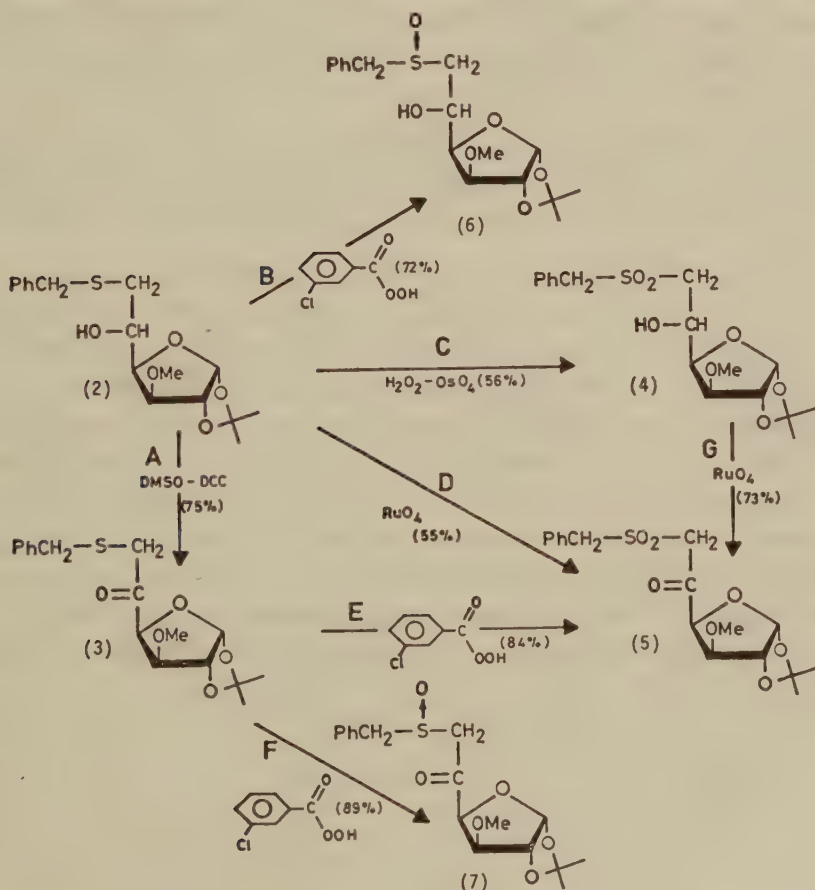


Figure 1

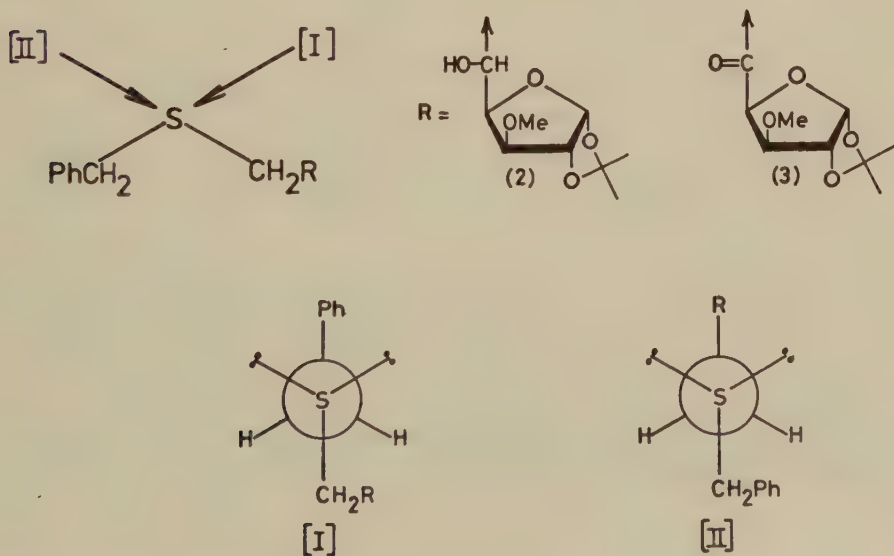
La même molécule, traitée par un léger défaut d'acide m-chloroperbenzoïque à 0° C dans le CH₂Cl₂, fournit après 1 heure de réaction le 6-benzylsulfinyl-6-désoxy-1,2-0-isopropylidène-3-0-méthyl- α -D-glucufurannose (6) avec un rendement de 72% par rapport au peracide (voie B). L'oxydation du soufre en sulfoxyde crée dans la molécule un nouveau centre d'asymétrie, provoquant la formation de deux composés diastéréomériques dans des proportions de 50%-50%. Ces deux composés ont pu être séparés par chromatographie sur colonne sèche de silicagel Merck à l'aide d'Hexane/Acétate d'éthyle comme éluant.

Traité à 0° C pendant 5 heures par une solution de RuO₄ dans le dichlorométhane (préparé en oxydant du RuO₂ par NaIO₄ aqueux et en procédant simultanément à l'extraction du RuO₄ formé par du CH₂Cl₂), le 6-S-benzyl-1,2-0-isopropylidène-3-0-méthyl- α -D-6-thioglucofurannose (2) fournit le 6-benzylsulfonyl-6-désoxy-1,2-0-isopropylidène-3-0-méthyl- α -D-xylo-hexofurannos-5-ulose (5) avec un rendement de 55% (voie D).

Ce dernier composé a aussi pu être obtenu par oxydation du 6-benzylsulfonyl-6-désoxy-1,2-0-isopropylidène-3-0-méthyl- α -D-glucufurannose (4) à l'aide de RuO₄ dans les mêmes conditions que ci-dessus avec un rendement de 73% (voie G).

L'oxydation du 6-S-benzyl-1,2-0-isopropylidène-3-0-méthyl- α -D-6-thioglucofurannose (2) en cétone correspondante (3) (voie A) s'est révélée plus difficile. En effet, au cours des essais effectués à l'aide des mélanges P₂O₅/DMSO [43] et anhydride acétique/DMSO [44], nous avons systématiquement obtenus des rendements faibles et des mélanges réactionnels complexes difficilement purifiables. C'est pourquoi nous nous sommes adressés à la technique de Pfitzner-Moffatt [39] qui utilise un mélange de dicyclohexylcarbodiimide et de DMSO, et qui nous a finalement donné le meilleur résultat, puisque le 6-S-benzyl-1,2-0-isopropylidène-3-0-méthyl- α -D-xylo-6-thiohexofurannos-5-ulose (3) a pu être obtenu à l'état cristallin avec un rendement de 75%. Comme nous l'avions prévu, cette technique permet donc d'oxyder l'alcool secondaire sans atteindre l'atome de soufre.

Ce composé (3), traité à 0°C par un léger défaut d'acide m-chloroperbenzoïque dans le CH_2Cl_2 , fournit le 6-benzylsulfinyl-6-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-hexofurannos-5-ulose (7) avec un rendement de 89% par rapport au peracide (voie F). Ce produit, tout comme son analogue (6) a été obtenu sous la forme de 2 diastéréomères dans des proportions de 50%-50% (déterminé par RMN). Toutefois, dans ce cas il n'a pas été possible de séparer ces deux isomères. Ceci pourrait provenir de ce que dans le sulfoxyde (6) la chaîne de carbones asymétrique n'est pas interrompue contrairement à ce qui a lieu dans le cas du sulfoxyde (7). Ceci confère ainsi aux deux diastéréoisomères (6) des propriétés physico-chimiques plus différenciées que celles rencontrées dans les diastéréoisomères (7). La préparation des sulfoxydes asymétriques peut être effectuée à l'aide de peracides eux-mêmes asymétriques [45]. Ce n'est pas le cas de l'acide m-chloroperbenzoïque. D'autre part, l'obtention en quantités égales de deux sulfoxydes pourrait signifier que les deux paires d'électrons non liants du soufre sont également accessibles au réactif, donc qu'il n'y a pas d'encombrement stérique plus prononcé pour l'une que pour l'autre [46]. Ceci est illustré par les deux projections de Newman ci-dessous:

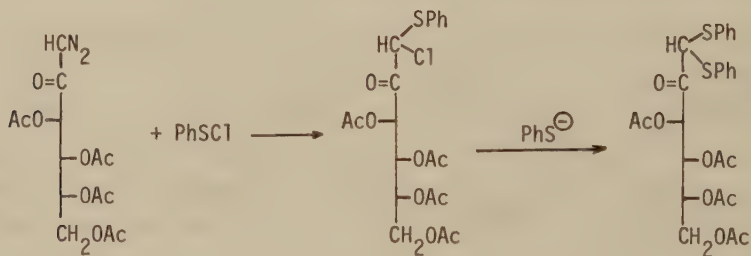


D'après ces deux projections, nous voyons que le réactif peut attaquer indifféremment l'une ou l'autre des deux paires d'électrons du soufre.

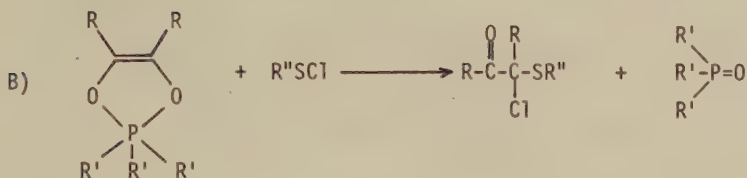
L'oxydation du 6-S-benzyl-1,2-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-6-thiohexofurannos-5-ulose (3) par un excès d'acide m-chloroperbenzoïque à 0° C dans le CH_2Cl_2 conduit au 6-benzylsulfonyl-6-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-hexofurannos-5-ulose (5) avec un rendement de 84%.

I.2.3. Halogénations

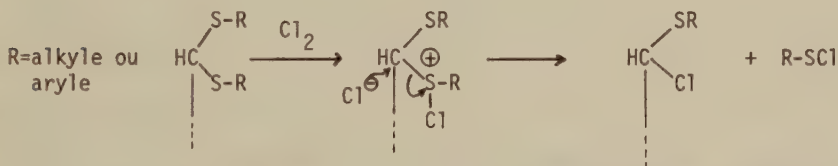
A cause de leur grande richesse synthétique les halogénosucres ont fait l'objet de très nombreuses recherches dès les débuts de la chimie des hydrates de carbone; ils ont été passés en revue par W.A. Szarek en 1973 [47]. Toutefois, l'halogénéation des sucres portant à la fois un sulfure, ou une fonction sulfone, en relation β avec une cétone n'a pas été beaucoup étudiée. A notre connaissance ce type de molécule n'a été cité qu'une seule fois dans la littérature, ceci à l'occasion de la préparation d'un dithioacétal de sucre [48].



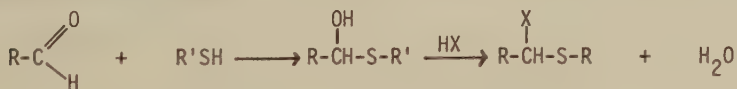
L' α -chloro- β -céto-sulfure intermédiaire qui se forme au cours de cette réaction n'a pas été isolé à cause de son instabilité. Nous avons trouvé quelques autres exemples ailleurs que dans la chimie des hydrates de carbone, tel que par exemple lors de la chloration d'un β -cétosulfoxyde par SOCl_2 [50] (équation A), ainsi que lors de l'interaction d'un chlorure de sulfényle avec un 1,3,2-dioxaphospholène [49] (équation B).



Si ce type de structure a été relativement peu étudié, des composés tels que des α -halogénosulfures ou des α -halogénocétone ont par contre connu un grand développement. Ces α -halogénosulfures peuvent être obtenus en traitant un dithioacétal de sucre par des agents halogénants tels que POCl_3 [51], CH_3COBr [52], Br_2 ou Cl_2 [53]:



D'une manière générale, il n'y a toujours qu'un seul groupe alkylthio qui se trouve remplacé, car le caractère électroattracteur de l'halogène affaiblit la densité électronique sur le soufre [53b], empêchant ainsi l'attaque électrophile d'un second halogène. Une autre voie d'accès consiste à traiter un aldéhyde avec un mercaptan, et d'halogéner l'hémithioacétal intermédiaire par HX [54] en milieu anhydre:



L'halogénéation directe d'un sulfure est possible si l'on utilise comme réactif du chlorure de sulfuryle [55], du chlore [54], ou de la N-chlorosuccinimide [56] dans un solvant inerte.

Le choix du chlorure de sulfuryle comme agent d'halogénéation est intéressant puisque tous les produits de la réaction sont gazeux et par conséquent facilement séparables.

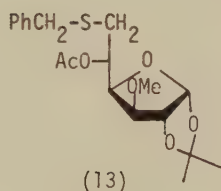
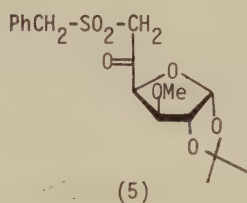
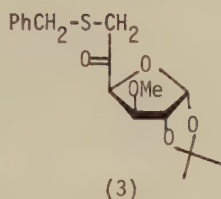
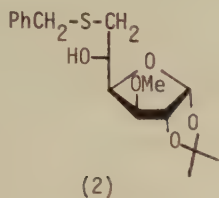
La difficulté majeure rencontrée avec ce genre de composés réside dans leur manque de stabilité, qui est d'autant plus marqué que la taille du groupe alkyle fixé sur le soufre augmente [57], et que l'halogène devient meilleur nucléofuge [53b]. La présence d'un hydrogène en position β du soufre constitue aussi un facteur extrêmement déstabilisant [55b]. Il est probable que dans ces conditions expérimentales l' α -chlorosulfure est converti en sulfure α,β -insaturé qui pourra soit se polymériser, soit réagir à son tour avec le réactif.

Les α -halogènocétones ont connu, elles aussi, un développement très large, tant en chimie des sucres qu'en chimie organique générale, et de nombreux réactifs sont à notre disposition pour accéder à ce type de composés. Nous n'envisagerons ici que ceux qui nous semblaient le mieux adaptés à nos besoins, à savoir le chlorure de sulfuryle, la N-Bromosuccinimide et le brome.

L'halogénéation des sulfones pose un problème particulier, puisque le groupe sulfonyle est connu pour inhiber les halogénations allyliques (radicalaires) et électrophiles. Pour cette raison, l'approche la plus courante consiste à oxyder le soufre après l'halogénéation. Une autre possibilité est offerte si l'on passe par la base conjuguée de la sulfone, augmentant ainsi la nucléophilicité du carbone à halogéner [58].

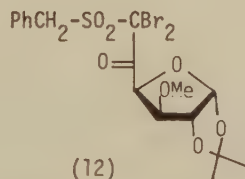
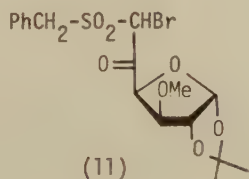
I.2.3.1. Résultats

Nous nous sommes attachés à l'halogénéation des substrats suivants:



A) Essais de Bromation

Les essais de bromation de (2), (3) et (5), effectués avec 1-2 équivalents de NBS dans le CCl_4 anhydre, à température ambiante ou à reflux, ont tous échoués, conduisant dans chaque cas à des gommages brunâtres fumant à l'air. Dans tous les cas le produit de départ est entièrement consommé. Des essais sur (3), effectués avec du brome moléculaire dans le CCl_4 ont conduit à des résultats analogues. Il a par contre été possible d'accéder aux sulfones mono- et dibromés (11) et (12) en utilisant la technique proposée par Shahak et Bergmann en 1970 [59].

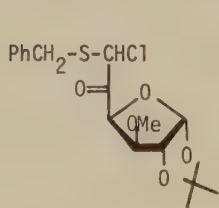


Cette méthode consiste à traiter la sulfone en solution dans CHCl_3 et en présence d'une solution aqueuse de K_2CO_3 à 10% avec un équivalent (ou deux) de brome. A la fin de la réaction, déterminée par résonance magnétique nucléaire, la phase chloroformique est séparée par décantation, lavée par de l'eau, séchée sur MgSO_4 anhydre et évaporé. Toutefois malgré le fait que leur stabilité soit plus grande que celle des thioéthers bromés analogues, ces composés n'ont pas pu être isolés à l'état de pureté et seuls les spectres RMN et de masse ont pu montrer que nous étions bien en présence des produits désirés.

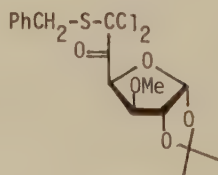
B. Essais de chloration

Ces essais ont été effectués sur les thiosucres (3) et (5) à l'aide de 1 ou 2 équivalents de chlorure de sulfuryle, en solution dans le CCl_4 anhydre et à température ambiante. Tandis que la sulfone (5) est absolument inerte face à ce réactif, l' α -céto-sulfure (3) est rapidement mono- et dichloré (composés No 8 et 9) sur le carbone C(6). Le choix du tétrachlorure de carbone comme solvant a été particulièrement avantageux, puisqu'il nous a permis de suivre la réaction par RMN, ce qui est intéressant étant donné que le produit de départ possède le même R_f en CCM dans différents systèmes de solvants que le produit final.

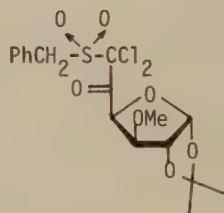
L'accès à la sulfone α,α -dichlorée (10) a été rendu possible par l'oxydation du soufre après l'halogénéation.



(8)



(9)



(10)

Cette oxydation a été effectuée dans une solution de chlorure de méthylène à 0°C en présence d'un excès d'acide m-chloro-perbenzoïque. Par cette méthode on obtient l' α,α -dichloro- β -céto-sulfone (10) à l'état cristallin avec un rendement de 80%.

I.2.3.2. Discussion

La grande labilité de tous les substrats bromés comparativement à celle de leurs analogues chlorés peut être expliquée par le caractère nucléofuge beaucoup plus marqué du brome. C'est pourquoi, il est possible d'isoler les composés chlorés à l'état de pureté, mais pas les composés bromés. Il faut toutefois relever que ces dérivés chlorés sont eux aussi assez peu stables puisqu'ils se décomposent en quelques jours à 4⁰ C. Pour cette raison ces composés doivent toujours être préparés juste avant leur emploi.

Lorsqu'on fait réagir le composé (3) avec un équivalent de chlorure de sulfuryle, on constate une courte période d'induction de l'ordre de grandeur de la seconde avant que la réaction ne démarre très rapidement avec libération dans le milieu de SO₂ et de HCl. S'agissant d'une halogénéation électrophile en position α d'une cétone, le mécanisme désormais classique requiert le passage par la forme énolique de la cétone [60]. L'halogénéation exclusive du carbone C(6) et non pas du carbone C(4) exclut la formation de l'énol en direction du carbone C(4), mais requiert le passage par l'énol ayant la double liaison entre les carbones C(5) et C(6). Ce type de mécanisme semble toutefois peu probable dans notre cas, comme le montrent les essais de marquage par du Deutérium effectués dans différentes conditions. Ainsi, nous n'observons aucun échange des protons H-C(6), ni d'ailleurs d'aucun autre proton dans le DMSO-d₆ + D₂O, CD₃OD, CDCl₃ + D₂O en présence de catalyseurs acides tels que DCl et CF₃COOD, pour des périodes allant jusqu'à 24 heures et à des températures variant de 37 à 80⁰ C. Par contre lorsqu'à une solution de (3) dans CD₃OD on ajoute une pointe de spatule de ZnCl₂, il y a échange des protons H-C(6) en quelques minutes (Figure 2).

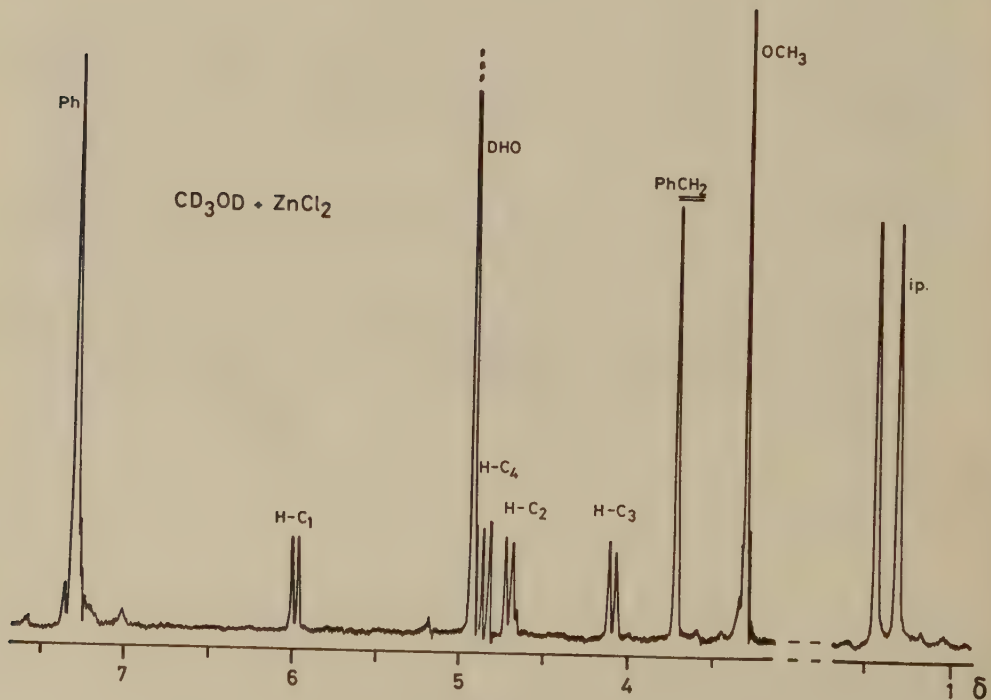
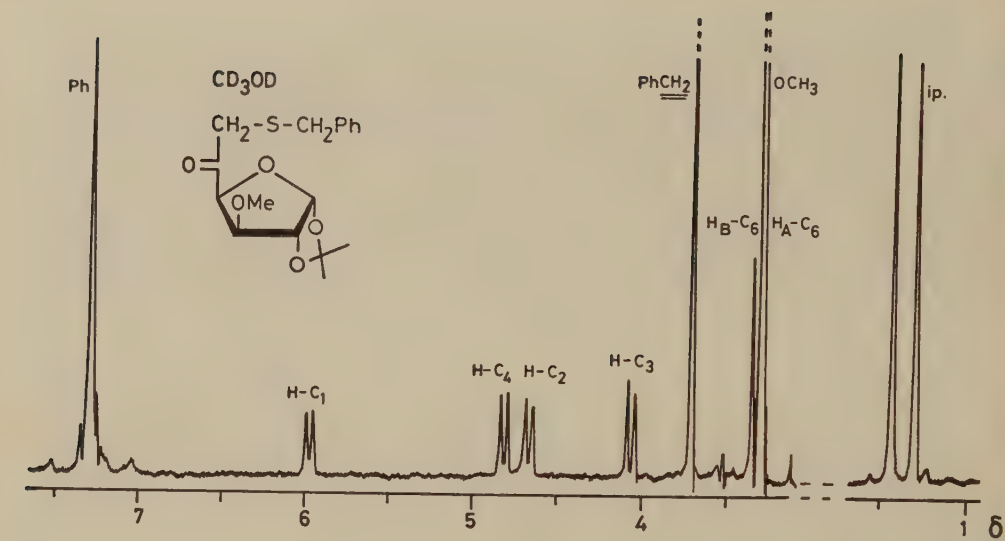
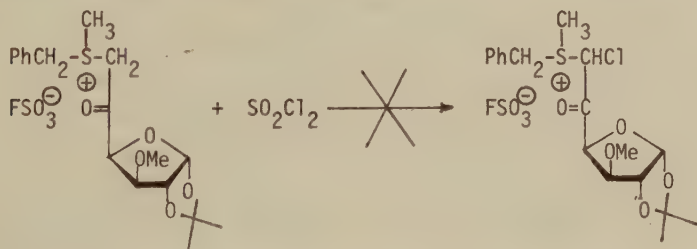
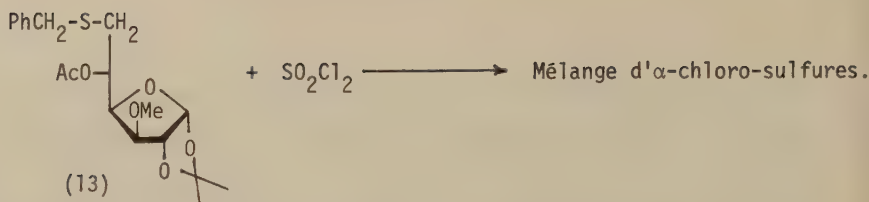


Figure 2

Ce résultat, particulièrement intéressant du point de vue mécanistique, semble suggérer une attaque électrophile non pas sur l'oxygène de la cétone, mais plutôt sur une des orbitales non-liantes du soufre, ce qui est en accord avec la plus grande basicité d'un thioéther par rapport à une cétone. D'autre part, nous avons constaté que les deux protons H-C(6), diastéréotopiques, sont échangés à la même vitesse. Il n'est dès lors pas étonnant qu'au cours de la monochloration de (3) les deux diastéréoisomères de (8) soient obtenus dans des proportions à peu près égales. En effet, l'atome de soufre fixé sur la chaîne latérale se trouve assez éloigné des centres à fort encombrement stérique et présente une même disponibilité de ses deux orbitales non liantes face aux réactifs électrophiles. L'attaque peut donc être réalisée sur l'une ou l'autre de ces paires d'électrons avec une probabilité à peu près égale. D'autres faits expérimentaux viennent soutenir l'hypothèse d'une attaque sur l'atome de soufre: 1) l'inertie des sulfones face à SO_2Cl_2 . Il ne peut s'agir ici uniquement d'effets dipolaires défavorables dus à la présence de SO_2 , puisqu'il est possible de dihalogéner le dérivé monochloré (8) qui, lui aussi, crée un moment dipolaire défavorable. 2) l'inertie du fluorosulfonate de trialkylsulfonium, dont nous avons représenté la structure ci-dessous. Dans ce cas la charge positive située sur l'atome de soufre empêche l'attaque par un agent électrophile.



D'autre part, si nous tenons compte de la grande réactivité de (13) face au chlorure de sulfuryle, nous devons une fois de plus conclure que la présence du soufre joue un rôle déterminant dans l'halogénéation du β -cétosulfure (3).



Cette dernière réaction soulève le problème de la régiosélectivité de l'halogénéation, qui est complètement perdue dans ce cas. En effet, nous avons effectué la réaction avec une quantité croissante de réactif et l'avons suivie par RMN. Il s'est avéré que dès le départ nous nous trouvions en présence d'un mélange de produits halogénés sur les deux positions α du soufre, ce qui n'était pas le cas lorsque le carbone C(5) était cétonique. Le carbonyle exerce donc un effet directeur sur l'halogénéation, bien que l'attaque électrophile initiale se fasse sur le soufre (équation 1, Figure 3), conduisant à un ion halosulfonium intermédiaire. Celui-ci aura alors, dans l'étape lente déterminante de vitesse, le choix entre différentes voies réactionnelles [56] (Figure 3).

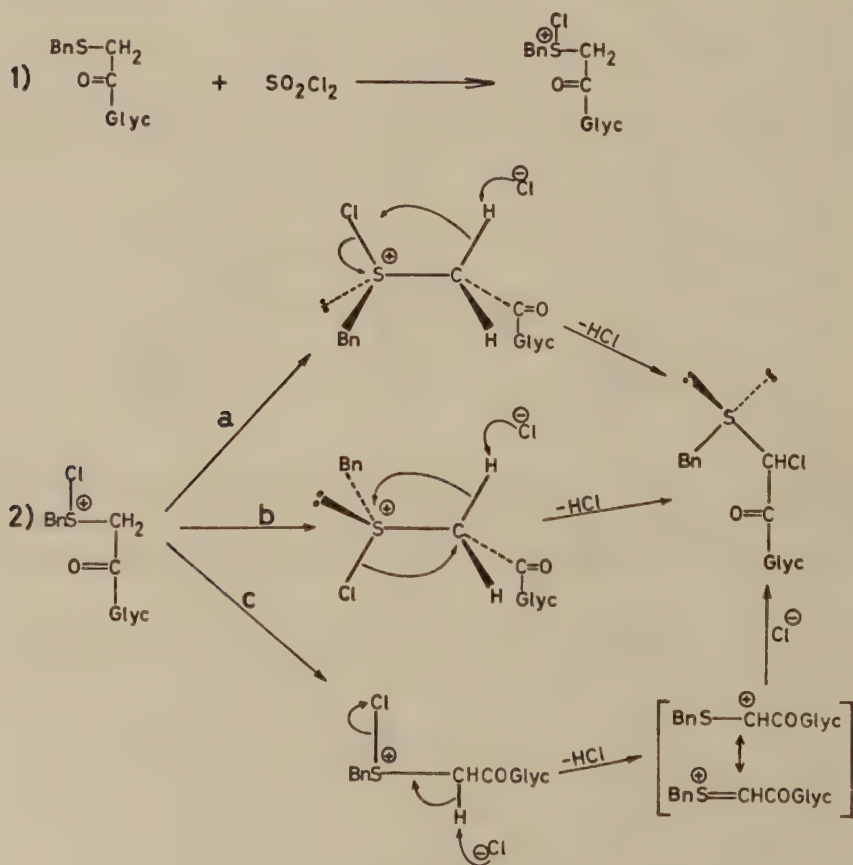


Figure 3

Dans la première [61] (équation 2a) l'arrachement du proton en α du soufre et la migration de l'halogène sous forme cationique ont lieu dans une conformation syn-coplanaire de la molécule. Dans la deuxième [61] (équation 2b), l'arrachement du proton et la migration de l'halogène sous forme anionique ont lieu dans une conformation anti-coplanaire de la molécule.

Dans les deux cas il est difficile de préjuger du degré de synchronisation du phénomène. En effet, les hydrogènes situés sur le carbone C(6) sont relativement acides à cause de la proximité du groupe carbonyle, qui facilite leur arrachement par une base même faible comme un chlorure. De plus, la formation d'une charge négative sur le carbone C(6) est favorisée du point de vue thermodynamique, puisqu'elle peut être stabilisée par résonance avec le carbonyle voisin. Ces critères nous suggèrent un mécanisme de type E_1C_b dans lequel il y a dans un premier temps arrachement du proton, suivi de l'élimination.

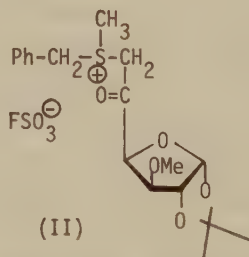
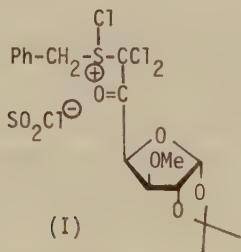
Les facteurs stériques jouent un rôle important dans le choix de la voie réactionnelle suivie par la molécule. Lorsque la taille des substituants augmente, la conformation syn-coplanaire se trouve défavorisée par rapport à la conformation anti-coplanaire et la molécule choisira cette dernière voie.

Une troisième possibilité [62] (équation 2c) serait une élimination du type E_2 (anti-coplanaire) d'une molécule de HCl qui conduit à un sulfénium sur lequel peut s'additionner rapidement le chlorure. Un argument contre ce mécanisme est que la double liaison placée entre le soufre et le carbone C(6) se trouve nécessairement polarisée créant ainsi sur ce dernier une légère charge positive qui est destabilisée par le carbonyle voisin. Dans ce cas l'halogénéation devrait s'effectuer sur le carbone benzylique, dont la charge positive pourrait être stabilisée par le phényle.

Relevons encore qu'à l'heure actuelle aucune réponse définitive quant à la voie réactionnelle effectivement adoptée par la molécule n'a encore pu être donnée. Il semblerait que selon les conditions opératoires (présence ou absence de base; présence ou absence d'ions métalliques tel que Ag^+), et la nature du substrat, l'une ou l'autre de ces voies puisse être choisie par la molécule [63].

La possibilité d'un contrôle stoechiométrique de la réaction signifie que la deuxième chloration est plus lente que la première. Un premier halogène fixé en α du soufre appauvrit celui-ci en électrons ce qui diminue son affinité pour les agents électrophiles. Nous avons déjà cité un cas semblable ci-dessus, à savoir l'halogénolyse d'un dithioacétal (p. 14).

Pour conclure nous aimerions relever une autre observation qui nous semble intéressante. Mis en présence d'un excès de SO_2Cl_2 l' α,α -dichloro- β -cétosulfure fournit un autre composé "X" dont la formation dans le mélange réactionnel peut être suivie par RMN (Figure 4). Le tableau (1) ci-dessous indique les proportions en % de ce composé après chaque nouvelle adjonction de réactif. Nous y avons aussi marqué le temps nécessaire à l'obtention de cette quantité de produit "X". La détermination de ces pourcentages a été effectuée sur les valeurs de l'intégrale de H-C(4). Ce tableau indique clairement que la formation de ce nouveau composé est beaucoup plus lente que ne l'était la formation des produits mono- et dichlorés. D'autre part, les spectres RMN indiquent sans ambiguïté qu'aucun autre hydrogène n'a été remplacé par un chlore. Le changement le plus frappant dans ces spectres est le déblindage considérable des protons benzyliques ($\Delta\delta=0,55$ ppm) ce qui plaide en faveur de la formation d'un sel de chlorosulfonium dont la structure est représentée ci-dessous (I).



La formule du contre-ion (SO_2Cl^+) peut évidemment être sujette à discussion. Nous avons donné la préférence à cette particule plutôt qu'à Cl^- , car à aucun moment de la réaction, effectuée dans le CCl_4 à T^0 ambiante, nous n'avons observé de dégagement gazeux.

Notons encore qu'un déblindage similaire est observé dans le sel de sulfonium (II) ci-dessus dont les hydrogènes benzyliques apparaissent à $\delta = 4,5-5$ dans le CDCl_3 .

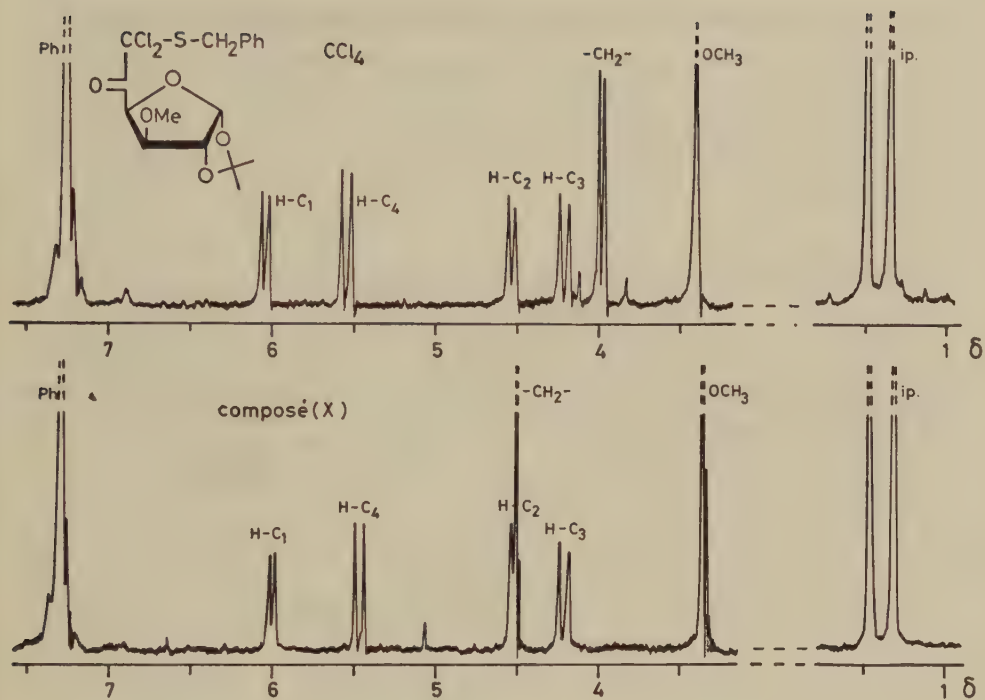


Figure 4

Equivalents de SO_2Cl_2 ajoutés	Temps de réaction [min.]	Proportions de (X) formé (%)
1	5	$0 < x < 10$
	20	~ 17
	30	20
2	5	35
	20	45
	30	48
4	5	77
	15	81
	30	$90 < x < 100$
	210	100

Tableau 1

Par cette expérience nous espérons avoir montré clairement le rôle joué par l'atome de soufre au cours de la chloration de substrats tels que les β -cêto-sulfures.

I.3. SPECTROSCOPIE

I.3.1. Spectroscopie infrarouge

L'intérêt majeur de cette technique réside surtout dans la rapidité de détection des nouveaux groupements fonctionnels introduits dans la molécule. Dans notre cas nous retrouverons en trame de fond les vibrations caractéristiques du squelette suivant: (Fig. 5)

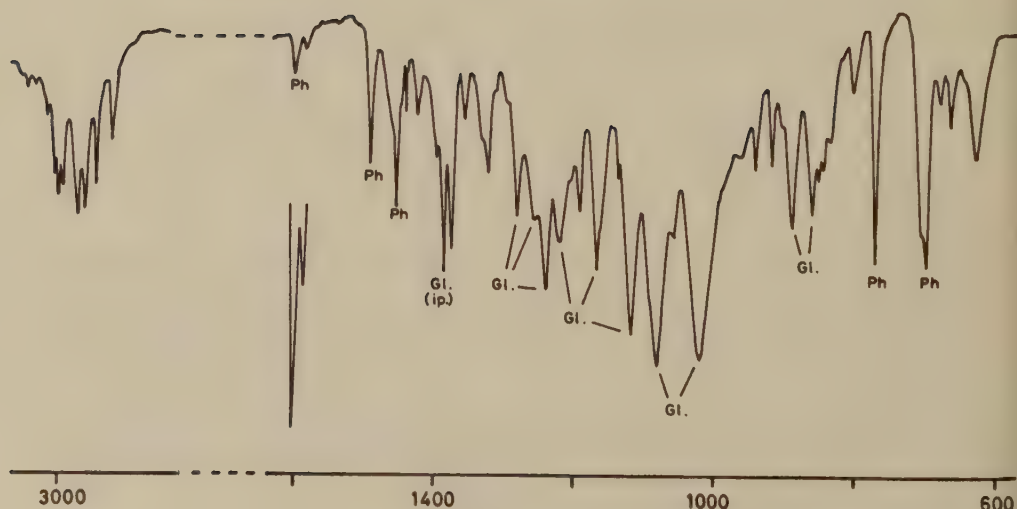
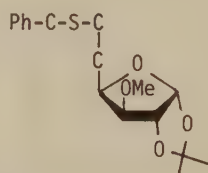


Figure 5

1) Vibrations du squelette glucidique

Le squelette glucidique, qui demeure inchangé au cours de nos manipulations, déterminera la forme du spectre dans la région du "fingerprint" comprise entre 1400 et 800 cm^{-1} (Figure 5). Nous avons marqué les pics significatifs, correspondant à cette structure, par "G1".

2) Vibrations du noyau aromatique

Trois régions du spectre permettent une identification rapide des noyaux aromatiques:

- Région des stretching: = C-H (3030 cm^{-1})

Dans la plupart des cas, cette vibration, de faible intensité, mais très caractéristique, est accompagnée par d'autres bandes plus faibles situées à des fréquences un peu plus élevées. Bien que de faible intensité, elle est facilement décelable à côté des bandes d'absorption très intenses des $-\text{CH}_2-$ et $-\text{CH}_3$ situées à 3000 cm^{-1} et au-dessous.

- Région des stretching du cycle aromatique: 1600 , 1580 , 1490 et 1450 cm^{-1} (4 bandes).

L'intensité des bandes à 1600 et 1580 cm^{-1} est généralement faible. Une augmentation de la bande située à 1580 cm^{-1} est observée lorsque le noyau aromatique se trouve conjugué, ou lorsqu'il porte un substituant possédant des paires électroniques non-liantes. La vibration située à 1600 cm^{-1} augmente lorsque la polarité du substituant augmente.

- Région des déformations hors du plan: 770 et 700 cm^{-1}

Ces deux absorptions, intenses et caractéristiques témoignent de la monosubstitution du phényle.

3) Vibrations de la liaison C-S-C

Cette vibration étant sujette à des variations importantes même lorsque la structure subit une modification mineure, nous avons renoncé à l'attribution de cette fonction. Dans aucun cas nous n'avons pu déceler de bande caractéristique C-S-C, qui devrait se manifester dans la zone allant de 750 à 640 cm^{-1} [647].

Toutefois la présence simultanée du noyau aromatique et du squelette glucidique, nous permet indirectement de présager la présence du sulfure dans la molécule.

Principales fonctions introduites dans la molécule:

Sur le canevas décrit ci-dessus, nous avons opéré un certain nombre de transformations facilement décelables en infrarouge. A savoir: oxydation du soufre en sulfoxyde et sulfone, oxydation en cétone de l'alcool en C_5 , suivie d'une mono- et dichloration du C_6 situé en position α de ce même carbonyle.

1) Vibrations caractéristiques des sulfoxydes et sulfones.

Dans aucun cas nous n'avons pu déceler la bande caractéristique des sulfoxydes ($1070-1035\text{ cm}^{-1}$), celle-ci étant masquée par les vibrations du squelette glucidique. C'est pourquoi cette structure a été mise en évidence par d'autres moyens tels que l'analyse élémentaire, la spectrométrie de masse et la RMN. Le seul indice témoignant de la présence de la fonction SO est l'élargissement et l'intensification de la bande située à 1020 cm^{-1} .

Les sulfones, elles, sont par contre aisément mises en évidence puisqu'elles donnent naissance à 3 bandes caractéristiques situées vers 1300, 1120 et 510 cm^{-1} . Cette dernière vibration, généralement assez intense et complexe correspond à la déformation de SO_2 . D'autre part, la bande située à 1300 cm^{-1} subit un déplacement de 45 cm^{-1} en direction des hautes fréquences dans le cas de la β -céto-sulfone- α,α -dichlorée.

2) Absorption du carbonyle et influence des substituants en α .

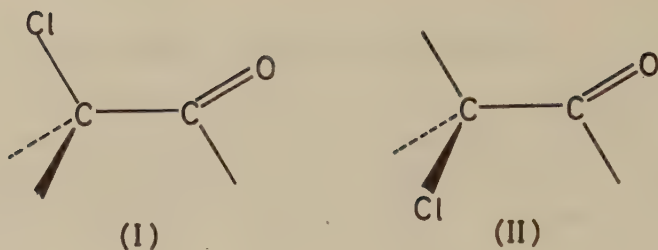
Nous avons représenté dans le tableau 2 les fréquences de vibration de nos principales cétones. Conformément à la théorie, l'introduction d'un groupement attracteur en α du carbonyle a pour effet un déplacement de la vibration de valence $C=O$ vers les fréquences plus élevées. Ce déplacement devient de moins en moins marqué avec l'introduction d'un second, puis d'un troisième groupement attracteur, ce qui est illustré par la 3ème colonne du tableau 2, qui donne les différences de fréquence d'absorption des $C=O$ substitués par rapport au composé non substitué choisi comme référence.

$ \begin{array}{c} R_2 \\ \diagup \\ R_1 - C \\ \diagdown \\ R_3 \\ \\ O = C \\ \\ \text{Glyc} \end{array} $	ν / cm^{-1}	$\Delta \nu / \text{cm}^{-1}$
$R_1 = \text{PhCH}_2\text{S}-$ $R_2 = R_3 = \text{H}$	1700	0
$R_1 = \text{PhCH}_2\text{SO}-$ $R_2 = R_3 = \text{H}$	1720	20
$R_1 = \text{PhCH}_2\text{SO}_2-$ $R_2 = R_3 = \text{H}$	1725	25
$R_1 = \text{PhCH}_2\text{S}-$ $R_2 = \text{H} \quad R_3 = \text{Cl}$	1730	30
$R_1 = \text{PhCH}_2\text{S}-$ $R_2 = R_3 = \text{Cl}$	1740	40
$R_1 = \text{PhCH}_2\text{SO}_2$ $R_2 = R_3 = \text{Cl}$	1740	40

Tableau 2

Nous voyons ainsi que l'oxydation du soufre en S^0 crée en α du carbonyle une augmentation de polarité plus forte ($\Delta \nu = 20 \text{ cm}^{-1}$) que l'oxydation en SO_2 ($\Delta \nu = 25 \text{ cm}^{-1}$). L'introduction d'un seul chlore provoque un $\Delta \nu = 30 \text{ cm}^{-1}$, alors que deux halogènes, ou deux halogènes et une sulfone en position α provoquent un déplacement de 40 cm^{-1} seulement.

Le mécanisme généralement admis pour expliquer ces phénomènes, est qu'il existe une interaction dipolaire à travers l'espace entre le groupement C=O et le substituant polaire porté par le carbone adjacent. Cette interaction est maximale lorsque des deux conformations privilégiées (I) et (II), la molécule adopte celle dans laquelle l'atome de chlore éclipse le carbonyle (I).



L'introduction d'un deuxième substituant électroattracteur en α du $C=O$ a pour effet d'augmenter le nombre de conformères dans lesquels ces deux groupements se trouvent en relation éclipsée. La contribution du second substituant au déplacement de la fréquence de vibration du $C=O$ n'est toutefois pas aussi importante que celle du premier, puisqu'à la fois seul l'un des deux peut se trouver en relation éclipsée avec cette fonction.

I.3.2. Spectroscopie ultraviolette

Dans notre cas, cette technique n'apportera pas beaucoup de renseignements sur la structure des composés, puisque le chromophore principal, à savoir le noyau aromatique n'est pas impliqué dans les transformations que nous avons effectuées. Parmi les transitions principales du noyau aromatique, celle qui est la plus accessible se trouve située aux environs de 200 à 230 nm (Tableau 3), avec un coefficient d'extinction variant entre 2500 et 10000. Le chromophore $C=O$ ne sera pas détectable, puisque sa transition, dans cette région du spectre possède un ϵ de 10 à 20 seulement. D'autre part, ces deux groupements étant séparés par trois atomes, n'exerceront pas d'influence l'un sur l'autre, et peuvent être considérés comme des chromophores isolés. On note néanmoins une certaine périodicité dans les $\lambda_{\max}$ et les ϵ .

No composé	EtOH $\lambda_{\max}$ [nm]	ϵ	No composé	EtOH $\lambda_{\max}$	ϵ
(1) $\begin{array}{c} \text{TsO}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{HO}-\text{C} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	226	8950	(3) $\begin{array}{c} \text{PhCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	217	7640
(2) $\begin{array}{c} \text{PhCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{HO}-\text{C} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	218	3520	(7) $\begin{array}{c} \text{PhCH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	216	8000
(6) $\begin{array}{c} \text{PhCH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{HO}-\text{C} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	a) 210 b) 210	7530 5600	(5) $\begin{array}{c} \text{PhCH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	216 250	10000 920
(4) $\begin{array}{c} \text{PhCH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{HO}-\text{C} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	215	6650	(8) $\begin{array}{c} \text{PhCH}_2-\text{S}-\text{CHCl} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	228	2500
(13) $\begin{array}{c} \text{PhCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{AcO}-\text{C} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	213	5780	(9) $\begin{array}{c} \text{PhCH}_2-\text{S}-\text{CCl}_2 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	230	2840
			(10) $\begin{array}{c} \text{PhCH}_2-\text{SO}_2-\text{CCl}_2 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	216 (ép.: 209)	9440

Tableau 3

I.3.3. Pouvoirs rotatoires

Comme pour la spectroscopie UV, nous utilisons cette technique davantage pour caractériser nos produits d'une manière complète que pour en déterminer la structure. A une exception près, toutes les valeurs des pouvoirs rotatoires de nos composés sont négatifs (Tableau 4); il s'agit d'un des deux diastéréoisomères des sulfoxydes (6), qui possède un $[\alpha]_D^{26} = +22^0$.

No composé	$[\alpha]_D$	C[g/100ml]	T/°C	No composé	$[\alpha]_D$	C[g/100ml]	T/°C
1) $\text{TsO}-\begin{array}{c} \\ \text{HO} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	-22,1	1,0	24	3) $\text{PhCH}_2-\text{S}-\begin{array}{c} \\ \text{O} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	-66,5	1,0	22
2) $\text{PhCH}_2-\text{S}-\begin{array}{c} \\ \text{HO} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	-39,0	1,0	25	7) $\text{PhCH}_2-\text{SO}-\begin{array}{c} \\ \text{O} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	-68,6	1,0	26
13) $\text{PhCH}_2-\text{S}-\begin{array}{c} \\ \text{AcO} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	-9,5	1,1	24	5) $\text{PhCH}_2-\text{SO}_2-\begin{array}{c} \\ \text{O} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	-97,2	1,0	22
6) $\text{PhCH}_2-\text{SO}-\begin{array}{c} \\ \text{HO} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	a) -72,7 b) +22,0	1,1 1,05	25 26	9) $\text{PhCH}_2-\text{S}-\text{CCl}_2-\begin{array}{c} \\ \text{O} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	-32,5	1,0	22
4) $\text{PhCH}_2-\text{SO}_2-\begin{array}{c} \\ \text{HO} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	-36,2	1,0	24	10) $\text{PhCH}_2-\text{SO}_2-\text{CCl}_2-\begin{array}{c} \\ \text{O} \\ \\ \text{Glyc} \end{array}$	-6,5	1,0	24

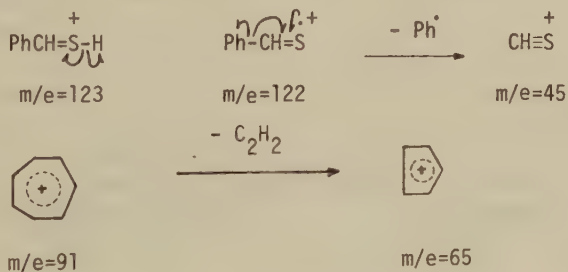
Tableau 4

I.3.4. Spectrométrie de masse

La présence sur nos molécules de groupements fonctionnels aussi divers que des thioéthers, des sulfoxydes, des sulfones, des alcools, des cétones, et des halogènes rend l'interprétation des spectres de masse très difficile. En effet, chaque groupement fonctionnel peut à lui seul induire un certain nombre de fragmentations qui lui sont propres. Ceci implique que la charge de l'ion moléculaire peut être localisée sur l'un ou l'autre des sites privilégiés de la molécule [65].

Nous observerons ainsi des fragmentations typiques provenant du cycle furanique, du groupement en C_5 , et la fonction thioéther. L'objet de ce travail n'étant pas une étude détaillée du comportement de nos molécules sous impact électronique nous nous contenterons, en nous référant à des exemples de la littérature, de mettre en évidence quelques voies de dégradations généralement admises. D'une manière générale, nos composés présentent tous, à quelques rares exceptions près, les pics moléculaires, $M+Me$, et tropylium, ce dernier étant le pic de base. Ces ions caractéristiques proviennent d'une part du cycle dioxolane du sucre, et d'autre part de la fonction thioéther, qui peut se fragmenter selon les voies suivantes [66]:

- 1) La rupture en α de l'atome de soufre, avec rétention de la charge sur l'hétéroatome ou sur le carbone, conduit aux ions de masse 123, 122, 45, 91 et 65 qui ont probablement la structure suivante [67]:



Notons que dans le cas des éthers alkylés cette rupture avec rétention de la charge sur l'oxygène n'apparaît jamais [68].

A l'exclusion du tropylium, tous ces pics ont une intensité relative assez faible, mais ils permettent de diagnostiquer la présence d'un groupement benzylthio dans une molécule.

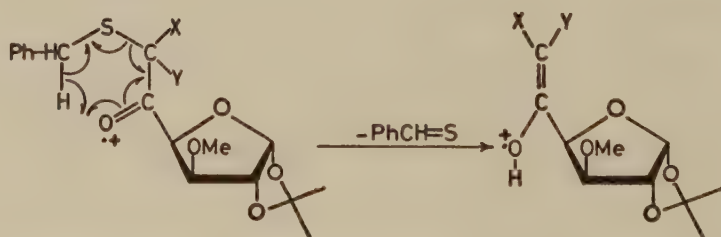
- 2) La rupture en β de l'atome de soufre représente la voie classique de dégradation des éthers et des sulfures [68].

Cette rupture qui peut conduire à un fragment tel que: $\text{PhCH}_2\text{-S}^+\text{-CH}_2$ est effectivement observée dans le cas des composés (2) et (3).

Superposées à ces pics assez peu intenses, nous retrouvons toute une série de fragmentations caractéristiques du squelette glucidique [69].

Nous avons représenté sur les figures 6 et 7 quelques-unes de ces fragmentations correspondant au 6-S-Benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-6-thioglucofuranose (2) et au 6-S-Benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-6-thiohexofurannos-5-ulose (3) respectivement. Les intensités relatives sont indiquées entre parenthèses.

L'introduction d'une fonction cétonique dans la molécule conduit à un certain nombre de nouvelles fragmentations caractéristiques, dont celle de Mc.Lafferty. La formation de l'ion $m/e = 215$ (Figure 7) selon ce type de mécanisme peut être prouvée par le fait que les dérivés mono- et dichlorés (8) et (9) de (3) conduisent à des fragments analogues contenant respectivement un ou deux atomes de chlore, comme nous l'avons représenté ci-dessous:



(3) X=Y=H 215 (3,6)

(8) X=H Y=Cl 250 (56,3), 252 (18,8)

(9) X=Y=Cl 284 (31,4), 286(21,6), 288 (2,9)

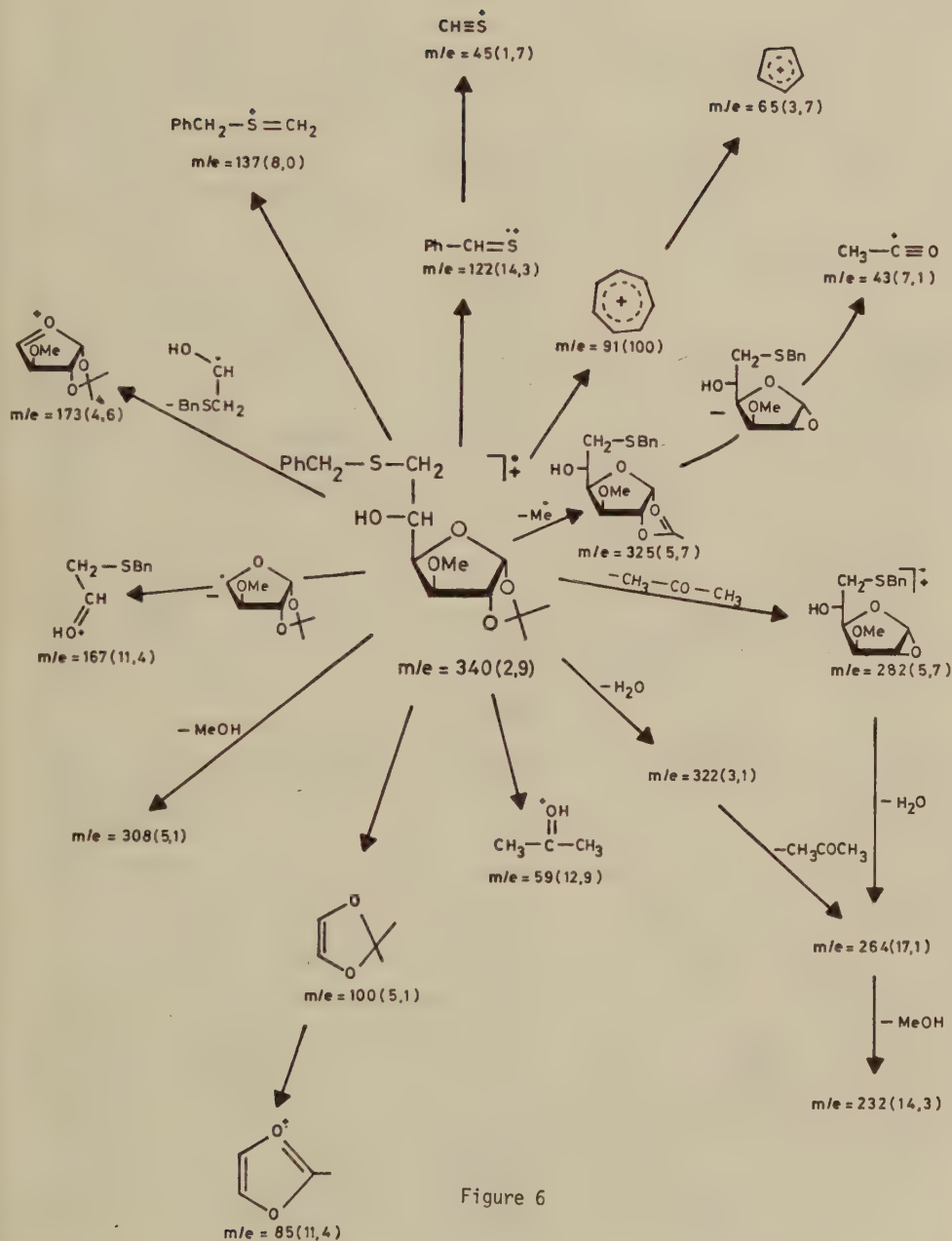


Figure 6



Figure 7

Cette même fragmentation est observée dans le cas des sulfoxydes et sulfones (5) et (7) qui fournissent eux aussi des ions à $m/e = 215$ avec des intensités relatives de 0,8 et 4,8% respectivement.

La structure des ions à $m/e = 137, 123, 122$ et 45 des figures 6 et 7 est confirmée par leur absence dans les spectres de tous les composés ayant le soufre à l'état oxydé.

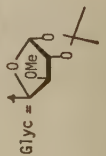
I.3.5. Spectroscopie de RMN

Cette technique nous fournit des renseignements précieux quant aux nouvelles structures synthétisées. Elle nous a entre autre permis de suivre certaines réactions "in situ", avantage non-négligeable dans le cas des halogénations de nos différents composés qui requièrent un contrôle stoechiométrique précis du réactif. Le remplacement par un groupement benzylthio de la fonction oxygénée, existant en général en position terminale du squelette glucidique, a pour effet de déplacer les protons du carbone porteur de cette fonction d'environ 1,4 ppm vers les valeurs plus élevées du champ (Tableau 5). Ce phénomène de blindage qui trouve son origine dans l'électronégativité plus faible du soufre par rapport à l'oxygène n'est déjà plus observable sur le proton $H-C_5$ situé en position β de cet atome. Il n'est dès lors pas surprenant que la substitution d'un groupement tosyloxy par le benzylthio n'ait aucune incidence sur les déplacements chimiques des autres protons du squelette glucidique, puisque le carbone 6, siège de la transformation, s'en trouve trop éloigné. L'acétylation du 6-S-benzyl-1,2-0-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-6-thioglucofurannose (2) nous a permis d'attribuer sans ambiguïté les signaux de chaque proton (Figure 8 A et B) de ce composé. L'oxydation de la fonction alcoolique en cétone conduit à une simplification remarquable du spectre (Figure 8C), puisque dans ce cas le proton $H-C_5$ n'existe plus. D'une manière générale, nous pouvons observer un déblindage plus ou moins important de pratiquement tous les protons de la molécule (Tableau 5), les plus affectés étant évidemment ceux des carbones C (4) et C (6) situés en position α du carbonyle. Nous avons représenté sur la page suivante les différences de déplacement chimique en ppm ($\delta(3)-\delta(2)$) des protons des composés (2) et (3).

	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H _{6A} H _{6B}	H _A Benzyle H _B	OCH ₃	OMe ₂	Ph	OH
(1)	5,84 (d)	4,53 (d)	3,88 (d)	3,97-4,36 (m)	3,97-4,36 (m)	3,97-4,36 (m)	-	3,44 (s)	1,33 et 1,47 (2s)	-	2,7 (sél.)
(2)	5,85 (d)	4,53 (d)	3,82 (d)	3,95-4,13 (m)	3,95-4,13 (m)	2,59 (m) 2,88 (m)	3,75 (s)	3,41 (s)	1,30 et 1,47 (2s)	7,26 (s)	~2,58(sél.)
(6a)	5,84 (d)	4,55 (d)	3,85 (d)	4,03 (dd)	4,57 (ddd)	2,80 (dd) 3,08 (dd)	4,11 (sél.)	3,43 (s)	1,31 et 1,48 (2s)	7,34 (s)	4,26 (sél.)
(6b)	5,85 (d)	4,55 (d)	3,87 (d)	4,11 (dd)	4,60 (ddd)	2,84 (dd) 3,03 (dd)	4,07 (sél.)	3,42 (s)	1,32 et 1,48 (2s)	7,31 (s)	4,0 (sél.)
(4)	5,85 (d)	4,57 (d)	3,86 (d)	4,05 (dd)	4,51 (ddd)	3,07 (dd) 3,32 (dd)	4,25 (d) 4,42 (d)	3,43 (s)	1,30 et 1,46 (2s)	7,38 (sél.)	3,24 (sél.)
(3)	6,01 (d)	4,55 (d)	4,03 (d)	4,78 (d)	-	3,22 (d) 3,49 (d)	3,72 (2)	3,31 (2)	1,33 et 1,48 (2s)	7,27 (sél.)	-
(7)	6,03 (d)	4,57 (d)	4,06 (d)	4,61 (d) 4,68 (d)*	-	3,80 (d) 4,01 (d)	4,02 (d) 4,23 (d)	3,34 (s)	1,34 et 1,47 (2s)	7,36 (s)	-
(5)	6,03 (d)	4,58 (d)	4,10 (d)	4,73 (d)	-	3,94 (d) 4,25 (d)	4,50 (s)	3,36 (s)	1,34 et 1,48 (2s)	7,39 (s)	-

Tableau 5: Déplacements chimiques en δ des composés (1) à (7) dans 1e CDCl₃.

* 2ème diastéréoisomère.



Entre parenthèses sont représentées les multiplicités des signaux.

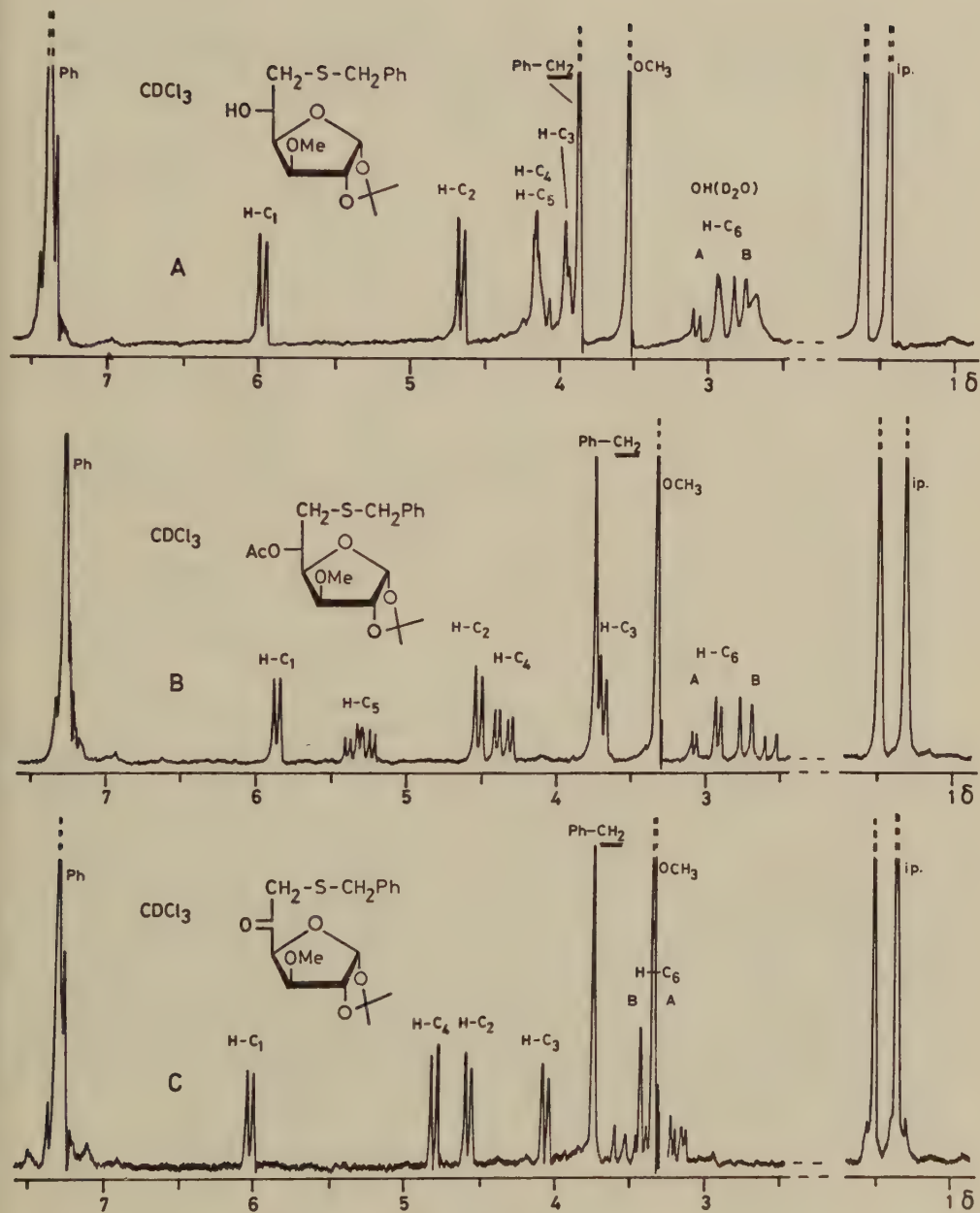


Figure 8

Protons déblindés	$\delta(3)-\delta(2)$	Protons blindés	$\delta(3)-\delta(2)$	Protons invariants
H-C ₄	0,74	OCH ₃	- 0,1	H-C ₂
H-C _{6A}	0,63			CH ₂ benzyle
H-C _{6B}	0,61			Ph.
H-C ₃	0,21			
H-C ₁	0,16			

Il est frappant qu'un proton aussi éloigné que H-C₁ subisse un déblindage aussi important, alors que les protons H-C₂ et CH₂ benzylique situés à un même nombre de liaisons de la fonction carbonyle ne varient pas. Ceci, nous permet d'exclure un effet à travers les liaisons, mais doit nous conduire à l'hypothèse que la fonction carbonyle exerce une action à travers l'espace sur ces différents protons. Ce même effet peut par ailleurs expliquer le blindage du groupement 3-O-méthyl qui se trouve lui à un nombre de liaisons encore plus élevé du C₅.

Il nous a paru intéressant d'observer les effets de l'oxydation du soufre sur les déplacements chimiques des différents protons. Comme dans le cas de la substitution du groupe tosyloxy par le benzylthio, cette oxydation n'a pas d'incidence notable sur les déplacements chimiques des protons du cycle furannique, tandis que les protons situés dans la proximité immédiate du site réactionnel sont évidemment déblindés (Tableau 5). De plus, cet effet est d'autant plus important que le degré d'oxydation du soufre augmente. Le déblindage important du proton H-C₅ du 6-benzylsulfinyl-6-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-glucofurannose (6a et 6b) et du 6-benzylsulfonyl-6-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-glucofurannose (4) ne peut pas être attribué au pouvoir attracteur des groupements sulfoxydes et sulfones, mais plutôt à la proximité de ce proton d'un atome d'oxygène porté par le soufre.

	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₆	H _A H _B Benzyle	OCH ₃	Ph	CMe ₂
(8) ¹ Ph-CH ₂ -S-CHCl O= Glyc	5,93(d)	4,54(d)	4,05(d)	4,89(d)	5,76(s)	3,80(d) 4,02(d)	3,31(s)	7,30(sél.)	1,33 et 1,48
(8) ² Ph-CH ₂ -S-CClH O= Glyc	5,97(d)	4,54(d)	4,00(d)	5,02(d)	5,60(s)	3,86(d) 4,02(d)	3,28(s)	7,30(sél.)	1,33 et 1,48
(9) Ph-CH ₂ -S-CCl ₂ O= Glyc	6,02(d)	4,51(d)	4,19(d)	5,52(d)	-	3,88(d) 4,04(d)	3,37(s)	7,23(sél.)	1,32 et 1,46
(10) Ph-CH ₂ -SO ₂ -CCl ₂ O= Glyc	6,13(d)	4,63(d)	4,47(d)	5,64(d)	-	4,58(d) 4,82(d)	3,44(s)	7,42(s)	1,38 et 1,53
(3) Ph-CH ₂ -S-CH ₂ O= Glyc	6,01(d)	4,55(d)	4,03(d)	4,78(d)	3,22(d) 3,49(d)	3,72(s)	3,31(s)	7,27(sél.)	1,33 et 1,48

Tableau 6a: Déplacements chimiques en δ des composés (3), (8), (9) et (10) dans 1e CDCl₃.

Nous avons vu que la nature du substituant sur le carbone terminal du squelette glucidique n'exerçait pratiquement pas d'influence sur les déplacements chimiques des protons de ce squelette, puisque ce carbone s'en trouvait trop éloigné. Toute modification de la nature du C₅ exerce par contre un effet sur les déplacements chimiques de presque tous les protons de la molécule. L'introduction d'un ou de deux atomes de chlore sur le carbone C(6) du 6-S-benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-6-thiohexofurannos-5-ulose (3) ne devrait avoir d'incidence que sur les protons situés dans la proximité immédiate de ce site. Or, comme nous pouvons le voir sur le tableau 6a, ceci n'est pas vérifié, puisque la chloration de (3) provoque une modification du déplacement chimique de presque tous les protons de la molécule. Nous avons représenté sur le tableau 6b les différences de déplacements chimiques des protons des produits halogénés par rapport à ceux du produit (3) non-halogéné. La figure 9 donne une représentation visuelle des spectres des composés mono- et dihalogénés (8) et (9).

Composé	$\delta_{(x)} - \delta_{(3)}$ H-C ₁	$\delta_x - \delta_3$ H-C ₂	$\delta_x - \delta_3$ H-C ₃	$\delta_x - \delta_3$ H-C ₄	$\delta_x - \delta_3$ H-C ₆	$\delta_x - \delta_3$ H _A Benzyle	$\delta_x - \delta_3$ H _B Benzyle	$\delta_x - \delta_3$ OCH ₃	$\delta_x - \delta_3$ Ph
(8)a	-0,08	-0,01	+0,02	+0,11	+2,41	+0,08	+0,3	0	+0,03
(8)b	-0,04	-0,01	-0,03	+0,24	+2,25	+0,14	+0,3	-0,03	+0,03
(9)	+0,01	-0,04	+0,16	+0,74	-	+0,16	+0,32	+0,06	-0,04
(10)	+0,12	+0,08	+0,44	+0,86	-	+0,86	+1,1	+0,13	+0,15

Tableau 6b: Différences de déplacements chimiques $\delta_x - \delta_3$ du proton des produits halogénés (x) par rapport au composé (3) non-halogéné dans le CDCl₃.

Le signe (-) indique un blindage du proton considéré.

Le signe (+) indique un déblindage du proton considéré.

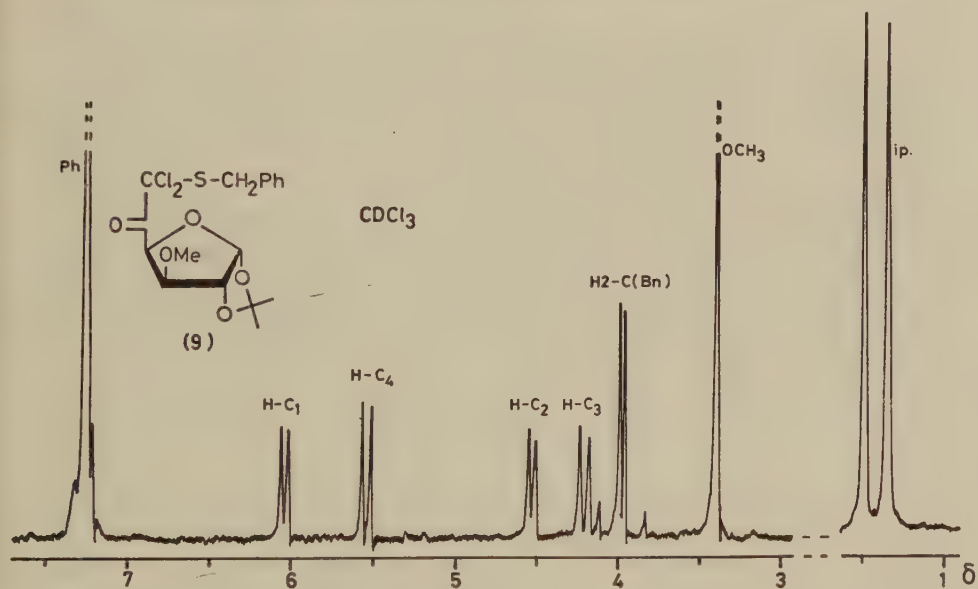
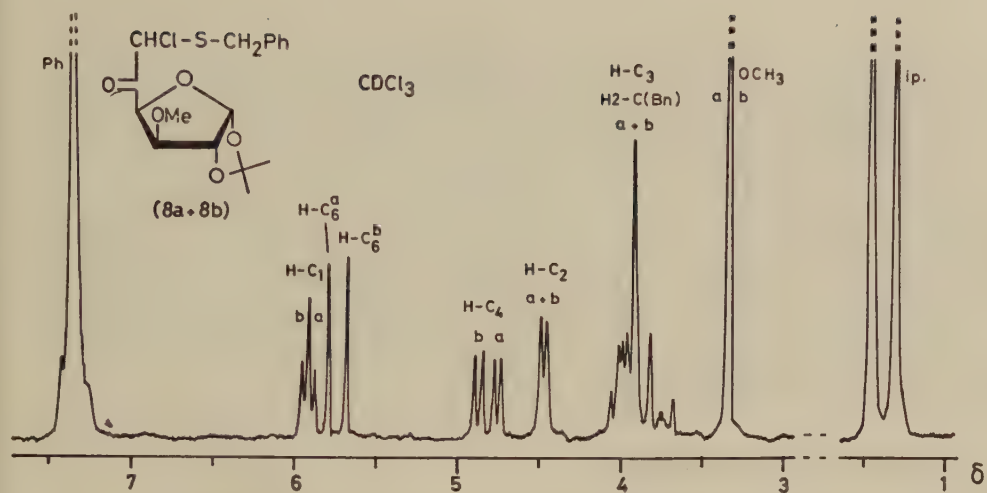


Figure 9

L'examen des tableaux 6a et b nous indique que les protons les plus affectés sont ceux qui se trouvent dans l'environnement immédiat du carbone 6 siège de l'halogénéation. Le proton H-C_6 subit un déblindage important d'environ 2,3 ppm à cause du pouvoir électroattracteur du chlore, tandis que H-C_4 est déblindé de 0,11 et de 0,24 ppm dans les deux diastéréoisomères 8a et b et de 0,74 ppm dans le dérivé dichloré (9). Cet effet est encore plus marqué dans le cas de la β -céto-sulfone- α,α -dichlorée (10) dans laquelle le proton H-C_4 est déblindé de 0,86 ppm. La différenciation des protons du cycle furannique bien que moins marquée est toutefois suffisante pour distinguer nettement les deux diastéréoisomères du composé (8) (Figure 9).

I.4. ANALYSE CONFORMATIONNELLE

Contrairement à la situation rencontrée pour les cycles pyraniques, les barrières d'énergie entre les états conformationnels des cycles furanniques sont faibles (3-4 Kcal/mole). Ceci entraîne une interconversion rapide entre les différentes conformations, phénomène que l'on a nommé pseudorotation. Le cycle pseudorotationnel entre les dix différentes formes enveloppes et les dix différentes formes tordues possibles a été établi par Stoddart [70], duquel nous reprendrons aussi la terminologie décrivant un état conformationnel déterminé. L'attribution d'une conformation particulière peut être réalisée à l'aide de la relation de Karplus [71], adaptée au cas des sucres furanniques, portant un groupement isopropylidène en 1,2, de configuration gluco, ido ou xylo, par Abraham et coll. [72].

$$^3J_{\text{H,H}'} = J_0 \cos^2 \theta - 0,28 \text{ Hz}$$

Karplus	$J_0 = 8,5 \text{ Hz}$	$0^\circ \leq \theta \leq 90^\circ$
	$J_0 = 9,5 \text{ Hz}$	$90^\circ \leq \theta \leq 180^\circ$
Abraham	$J_0 = 9,27 \text{ Hz}$	$0^\circ \leq \theta \leq 90^\circ$
	$J_0 = 10,36 \text{ Hz}$	$90^\circ \leq \theta \leq 180^\circ$

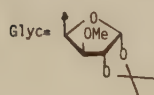
Cette relation permet de calculer, à partir des constantes de couplage déterminées sur le spectre, l'angle dièdre formé par deux protons vicinaux.

La présence de deux atomes électroattracteurs sur le carbone C(1) du sucre a pour effet de fausser la constante de couplage $J_{1,2}$ [73, 74], mais finalement cette erreur n'a pas beaucoup d'incidence sur l'attribution des conformations des sucres furanniques isopropyldénés en 1,2 et portant un groupement volumineux sur le carbone C(4) [75, 76]. Abraham et coll. proposent une conformation moyenne 3T_2 pour leurs molécules, en se basant sur le fait que les constantes de couplage $J_{1,2}$ et $J_{3,4}$ sont du même ordre de grandeur (3,5-3,9 Hz) et que la constante de couplage $J_{2,3}$ est inférieure ou égale à 0,5 Hz. Ceci implique un certain degré de symétrie de la molécule que seule la conformation 3T_2 possède. De plus l'angle dièdre entre les protons H-C(2) et H-C(3) est dans ce cas voisin de 90° , ce qui entraîne l'annulation de leur couplage.

I.4.1. Conformation des cycles furanniques

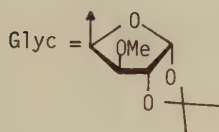
En ce qui nous concerne, nous sommes en présence d'un cycle furannique qui possède dans tous les cas, pour ses quatre premiers carbones, la configuration α -D-xylo et qui porte un groupement dioxolanne en position 1,2. Nous avons calculé selon une technique mise au point dans notre laboratoire [77] les conformations prépondérantes et les amplitudes de torsion des cycles furanniques de tous les composés de ce chapitre. Pour ce faire, nous nous sommes basés sur les valeurs des constantes de couplage, $J_{1,2}$, $J_{2,3}$ et $J_{3,4}$ (exprimées en Hz) représentées sur les tableaux 7a et b. Les résultats de ces calculs indiquent sans ambiguïté que dans tous les cas la conformation 3T_2 est prédominante et que l'amplitude de torsion est assez élevée puisqu'elle oscille entre 49 et 54° , ce qui signifie que nous sommes en présence d'un cycle fortement tordu. En effet, l'amplitude de torsion représente l'angle formé par la projection de la liaison C(3)-C(4) sur la liaison C(1)-C(2), ou encore en d'autres termes, l'écart au-dessus et au-dessous du plan formé par C(4)-O-C(1) des carbones C(3) et C(2) respectivement. Dans cette conformation, le substituant en C(3), à savoir le groupement méthoxy, se trouve en position axiale, tandis que le reste volumineux fixé sur le C(4) est en position quasi-équatoriale qui le maintient aussi éloigné que possible du cycle.

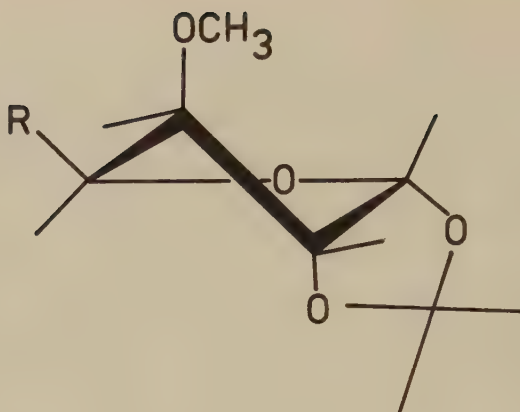
	$J_{1,2}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6A}$	$J_{5,6B}$	$J_{6A,6B}$	$J_{H_A, H_B}^{Benzyle}$
(2) $\text{PhCH}_2\text{-S-CH}_2$ HO- Glyc	3,9	2,6	-	7,0	3,3	13,9	-
(13) $\text{PhCH}_2\text{-S-CH}_2$ AcO- Glyc	3,7	3,3	8,0	7,0	3,0	14,7	-
(6a) $\text{PhCH}_2\text{-SO-CH}_2$ HO- (6b) Glyc	a) 3,8 b) 3,8	3,1 3,2	8,1 8,5	9,0 8,3	2,5 3,3	13,4 13,2	- -
(4) $\text{PhCH}_2\text{-SO}_2\text{-CH}_2$ HO- Glyc	3,9	3,7	8,0	9,4	3,1	15,2	14,5
(3) $\text{PhCH}_2\text{-S-CH}_2$ O= Glyc	3,8	3,8	-	-	-	16,0	-
(7) $\text{PhCH}_2\text{-SO-CH}_2$ O= Glyc	3,5	3,8	-	-	-	15,7	$\sim 13,0$
(5) $\text{PhCH}_2\text{-SO}_2\text{-CH}_2$ O= Glyc	3,8	3,5	-	-	-	16,7	-

Tableau 7a: Constantes de couplage vicinal et géminale des composés dérivés de (2) dans le CDCl_3 .

	$J_{1,2}$	$J_{3,4}$	$J_{H_A, H_B}^{Benzyle}$
(8) ¹ $\text{PhCH}_2\text{-S-C}\begin{smallmatrix} \text{Cl} \\ \text{H} \end{smallmatrix}$ $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \end{smallmatrix}$ Glyc	3,4	3,8	12,9
(8) ² $\text{PhCH}_2\text{-S-C}\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{Cl} \end{smallmatrix}$ $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \end{smallmatrix}$ Glyc	3,4	4,1	12,9
(9) $\text{PhCH}_2\text{-S-CCl}_2$ $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \end{smallmatrix}$ Glyc	3,7	5,1	12,0
(10) $\text{PhCH}_2\text{-SO}_2\text{-CCl}_2$ $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \end{smallmatrix}$ Glyc	3,6	4,9	13,0

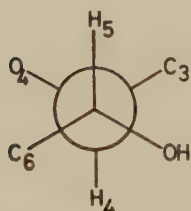
Tableau 7b: Constantes de couplage vicinal et géminale des composés (8)-(10) dans le CDCl_3 .



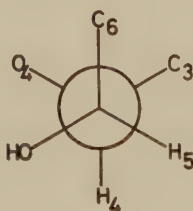


I.4.2. Conformation au niveau de la liaison C(4)-C(5) des composés de configuration α -D-gluc.

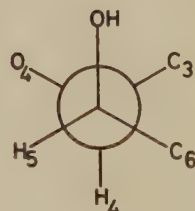
La conformation au niveau de la liaison C(4)-C(5) a pu être déterminée par la relation de Karplus. La valeur élevée de la constante de couplage $J_{4,5}$ (~ 8 Hz) suggère une conformation antiparallèle des deux protons portés par les carbones C(4) et C(5). Nous savons que dans un système à chaîne linéaire, la constante de couplage observée est une moyenne pondérée des constantes de couplage attachées à chaque état conformationnel de la molécule au niveau de la liaison considérée (ici C(4)-C(5)). Nous avons représenté ci-dessous les projections de Newman de ces différentes conformations possibles.



[A]



[B]

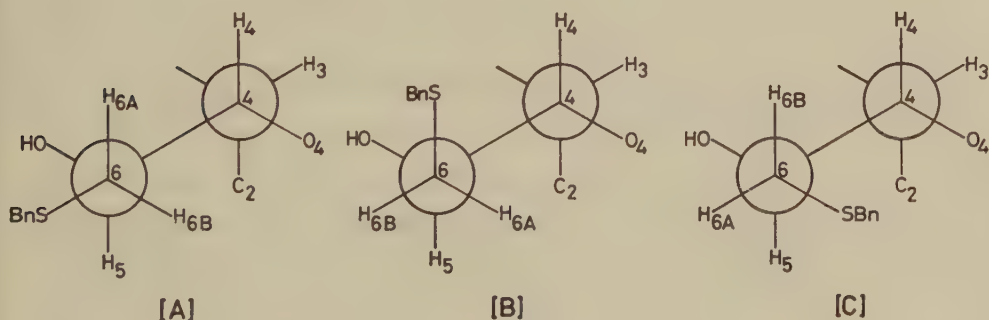


[C]

L'examen du modèle moléculaire montre que les états conformationnels [B] et [C] sont stériquement défavorisés. Ils ne peuvent par conséquent contribuer d'une manière significative à l'équilibre. Nous ne retiendrons donc que l'état [A] pour lequel les interactions stériques sont minimales. Dans ce conformère les deux hydrogènes H-C(5) et H-C(4), en position antiparallèle, forment un angle dièdre de 180° , qui correspond d'après la relation de Karplus à une constante de couplage 3J de 9,22 Hz. Dans notre cas la constante de couplage $J_{4,5}$ d'environ 8 Hz indique une faible participation à l'équilibre des conformations [B] et/ou [C].

I.4.3* Conformation au niveau de la liaison C(5)-C(6) des composés de configuration α -D-gluc.

Nous avons déterminé la conformation au niveau de cette liaison de la même façon que ci-dessus, en nous basant sur les valeurs des constantes de couplage $J_{5,6A}$ et $J_{5,6B}$. Le tableau 7a nous montre que dans tous les cas le proton H_A -C(6) est plus fortement couplé avec H-C(5) ($J_{5,6A} = 7$ à 9 Hz) que le proton H_B -C(6) ($J_{5,6B} \approx 3$ Hz). Nous avons représenté ci-dessous les projections de Newman des trois conformations décalées possibles:

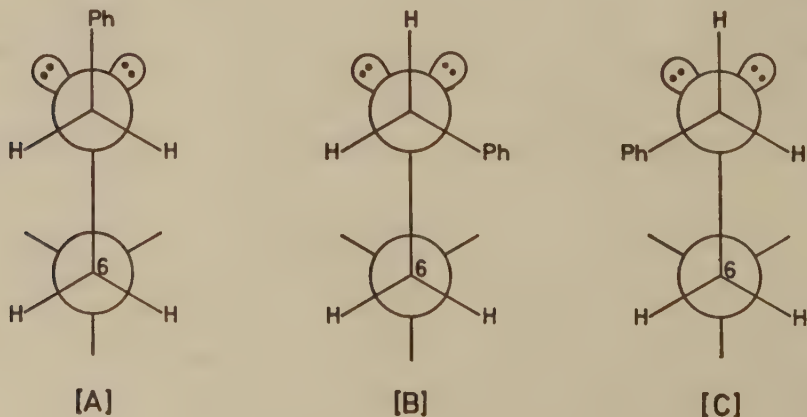


La contribution du conformère $[B]$ à l'équilibre conformationnel peut être considérée comme négligeable puisque dans ce cas les deux protons H_A, H_B -C(6) se trouvent en relation gauche avec le proton H-C(5), ce qui n'est pas en accord avec la valeur des constantes de couplage observées. Parmi les deux conformères $[A]$ et $[C]$, nous retiendrons $[A]$ car dans ce cas les deux groupements volumineux, à savoir les restes benzylthio et glycosyle se trouvent en position antiparallèle, (il est probable que la chaîne latérale a une conformation de zig-zag étendu), et réduisent de ce fait l'encombrement stérique de la molécule au niveau de cette liaison. Il est intéressant de relever le déblinage plus prononcé de l'hydrogène H_B -C(6) de tous les composés de cette série, qui se trouve en disposition antiparallèle avec un groupement hydroxyle ou acétyloxy.

I.4.4. Conformations au niveau de l'atome de soufre.

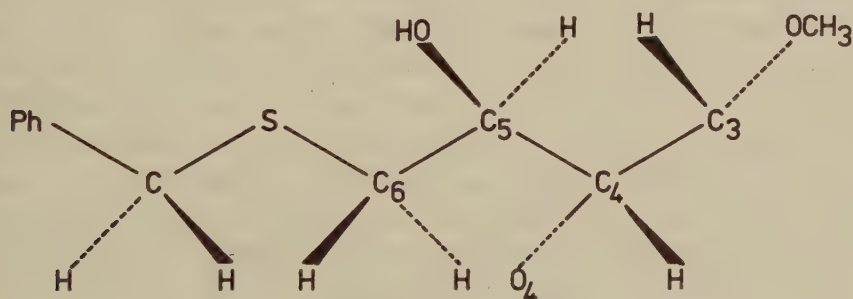
Dans ce cas le problème est plus difficile à résoudre puisque nous n'avons aucune constante de couplage à notre disposition. Nous admettrons des conformations antiparallèles qui éloignent les substituants volumineux les uns des autres.

Il est intéressant de noter que les protons benzyliques, qui sont diastéréotopiques comme les hydrogènes H-C(6), forment à une exception près toujours un singulet en RMN. Ceci signifierait que le groupement benzylique peut tourner librement autour de la liaison S-C(benzylique) ou encore qu'il existe en solution un conformère privilégié dans lequel l'environnement des deux hydrogènes benzyliques est absolument identique (conformère $[A]$ ci-dessous, partie d'une conformation en zig-zag étendu).



Du point de vue stérique les deux hypothèses sont également plausibles comme nous l'indique le modèle moléculaire.

Sur la base des observations ci-dessus, nous proposerons donc la forme suivante de ce type de molécules: le cycle furannique adopte une conformation 3T_2 qui place le substituant alkyle du carbone C(4) en position quasi équatoriale, tandis que l'hydrogène H-C(5) sera en position antiparallèle par rapport au H-C(4). A son tour le proton H_A du carbone C(6) adoptera la même position par rapport au H-C(5), ce qui aura pour effet de rapprocher l'hydrogène H_B -C(6) de l'oxygène du cycle furannique. Dans cette situation le reste S-benzyle se trouvera placé en position stériquement favorable. Au niveau de la conformation de la liaison S-C_{benzylique} nous avons admis une position antiparallèle des gros substituants. En conséquence nous pouvons représenter nos molécules comme ci-dessous:

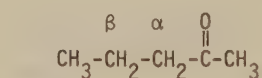


I.4.5. Conformation du substituant en C(4) des sucres cétoniques.

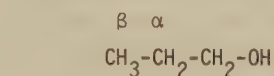
L'oxydation de la fonction alcool sur le carbone C(5) en cétone supprime toutes les constantes de couplage qui nous avaient permis d'attribuer les conformations de la chaîne latérale du cycle furannique. Nous allons néanmoins essayer de faire une hypothèse sur ces conformations en nous basant sur des acquis de la littérature ainsi que sur nos données expérimentales.

I.4.5.1. Orientation du carbonyle par rapport au cycle furannique.

Il est reconnu [78-81] que lorsque le carbone C(5) hybridé sp^2 est porteur d'une liaison oléfinique sur laquelle se trouve fixé un groupement électro-attracteur, celle-ci adoptera de préférence une conformation éclipsée par rapport à la liaison C(4)-O(4) du cycle furannique. Cette règle peut être étendue aux 5-uloses qui possèdent eux aussi un carbone C(5) déficient en électrons [33]. La situation est toutefois plus complexe dans notre cas puisque les deux carbones C(4) et C(6), adjacents au groupement carbonyle, peuvent être porteurs, selon les cas, d'un ou plusieurs groupements électro-attracteurs possédant en outre des paires d'électrons non-liants, éventuellement susceptibles d'interagir avec le groupement carbonyle. Les renseignements peu abondants fournis par la littérature, la rareté des données expérimentales et le grand nombre de variables rendent difficile l'attribution des conformations privilégiées. L'examen du tableau 8, sur lequel nous avons représenté les différences de déplacements chimiques entre certains de nos composés (x) et le β -céto-sulfure(3) ($\Delta\delta = \delta_x - \delta_3$), apporte néanmoins quelques éclaircissements à ce problème. L'oxydation de (2) en (3) conduit, sauf en ce qui concerne les hydrogènes benzyliques et H-C(2) qui ne sont pas affectés, à un déblindage (H-C(1)-C(3)-C(4)-C(6)) ou un blindage (OCH_3) de tous les protons de la molécule. Pour les protons situés dans le voisinage immédiat du site d'oxydation, l'origine de ce déblindage réside sans doute dans le changement d'hybridation du carbone C(5), ce que nous avons illustré à l'aide des composés modèles ci-dessous :

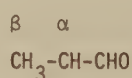


$$\delta = 0,93 \quad 1,56 \quad 2,32$$

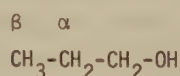


$$\delta = 0,93 \quad 1,53$$

$$\Delta\delta_{H\alpha} = + 0,79$$



$$\delta = 1,13 \quad 2,46$$



$$\delta = 0,93 \quad 1,53$$

$$\Delta\delta_{H\alpha} = + 0,93$$

$$\Delta\delta_{H\beta} = + 0,2$$

	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₆		CH ₂ [*] -Ph	OCH ₃
					A	B		
Oxydation de C ₅ -OH en C ₅ =O $\Delta\delta=\delta_{(3)}-\delta_{(2)}$	+0,16	X	+0,21	+0,74	+0,63	+0,61	X	-0,1
Oxydation en SO de (3) $\Delta\delta=\delta_{(7)}-\delta_{(3)}$	X	X	X	-0,17 (-0,1)	+0,58	+0,52	+0,41(+0,21)	X
Oxydation en SO ₂ de (3) $\Delta\delta=\delta_{(5)}-\delta_{(3)}$	X	X	X	X	+0,72	+0,76	+0,78 (0)	X
Monohalogénéation de (3) $\Delta\delta=\delta_{(8)}-\delta_{(3)}$	X	X	X	+0,11	-	-	+0,19(+0,22)	X
	X	X	X	+0,24	-	-	+0,22(+0,16)	X
Dihalogénéation de (3) $\Delta\delta=\delta_{(9)}-\delta_{(3)}$	X	X	+0,16	+0,74	-	-	+0,24(+0,16)	X
Dihalogénéation et Oxyd. en C(5) de (3) $\Delta\delta=\delta_{(10)}-\delta_{(3)}$	+0,12	X	+0,44	+0,86	-	-	+0,98(+0,24)	+0,13

Tableau 8 : Différences de déplacements chimiques en ppm de nos différents composés dans le CHCl₃.

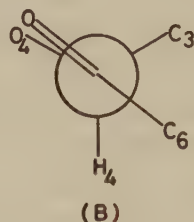
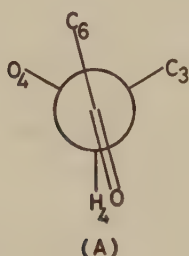
+ = déblindage

- = blindage

X = $\Delta\delta < 0,1$ ppm

*Différence entre les déplacements chimiques moyens des protons benzyliques A et B du composé (X) et le déplacement chimique des protons benzyliques de (3). Entre parenthèses sont indiquées les valeurs de $\delta_B - \delta_A$ des composés (X).

Cet effet devient rapidement négligeable lorsque l'éloignement du proton par rapport au carbonyle augmente. Le déblindage significatif du proton H-C(1) dans le composé (3) par rapport au composé (2) doit par conséquent provenir de l'anisotropie magnétique du carbonyle [143]. Lorsque ce dernier éclipse la liaison C(4)-H(4) du cycle furannique (conformère A), cet effet est nul. Par contre lorsque le carbonyle se trouve en relation éclipsée avec la liaison C(4)-O(4) l'anisotropie magnétique du groupement C=O peut provoquer un déblindage d'environ 0,1 ppm (conformère B).



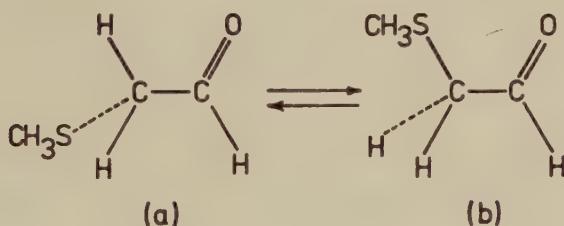
L'invariance du proton H-C(2) peut être expliquée, quant à elle, par un effet d'écran exercé par le groupement 3-O-méthyle qui, dans la conformation 3T_2 du sucre, vient se placer entre la fonction carbonyle et le proton considéré. Dans cette situation, les protons C_3-OCH_3 placés au-dessus du plan du carbonyle subissent, comme attendu, un léger blindage ($\Delta\delta = -0,1$ ppm).

L'oxydation de l'atome de soufre en sulfoxyde et sulfone ne semble pas, par ailleurs, modifier considérablement la conformation au niveau de la liaison C(4)-C(5), étant donné qu'aucun proton du sucre, à l'exception de H-C(4) dans le cas du sulfoxyde, ne subit une variation de déplacement chimique.

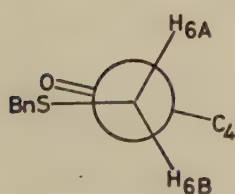
Sur la base de ces différentes considérations, nous admettons donc, en accord avec la littérature, une conformation privilégiée dans laquelle les atomes d'oxygène du cycle furannique et du carbonyle sont en relation éclipsée.

I.4.5.2. Orientation du groupement benzylthio par rapport au carbonyle.

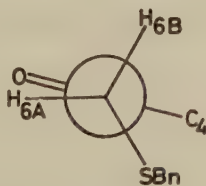
L'attribution des conformations privilégiées au niveau de la liaison C(5)-C(6) est, elle aussi, extrêmement délicate. Nous nous contenterons donc de suggérer quelques unes des conformations les plus probables en essayant, dans la mesure du possible, de les justifier à la lumière de nos données expérimentales. D'après Karabatsos et Fenoglio [86], la différence d'enthalpie entre les deux conformères (a) et (b) de l' α -méthylthio-acétaldéhyde est de + 500 cal/mol en faveur de (a) dans le DMF et de 1000 cal/mol dans la transdécaline. La barrière d'énergie entre ces deux structures est d'autre part évaluée [86] à moins de 5 Kcal/mol.



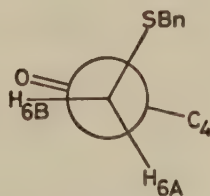
Bien que difficilement transposable à notre cas, puisqu'il s'agit ici d'un composé aldéhydique, cet exemple nous fournit un ordre de grandeur quant à la différence d'énergie, faible, existant de ce fait entre le rotamère (I) d'une part, et les rotamères (II) et (III) d'autre part. La contribution à l'équilibre conformationnel de (III), qui présente des interactions stériques défavorables entre l'atome de soufre et le groupement 3-O-méthyle, peut être considérée comme négligeable.



(I)

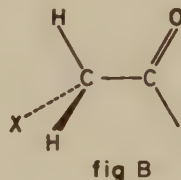
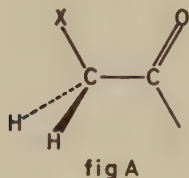


(II)



(III)

Nous avons essayé de déterminer les populations relatives des conformères (I) et (II) en nous basant sur la valeur de la constante de couplage géminale entre H_A^- et $H_B-C(6)$ [82]. Il est en effet connu [83-85] que la valeur toujours négative de la constante géminale entre deux protons fixés sur un carbone hybridé sp^3 , adjacent à un système π , dépend de l'inclinaison de l'axe reliant ces deux protons par rapport au plan nodal de ce système. Cette valeur, qui atteint une contribution négative maximale lorsque l'axe reliant les deux hydrogènes est perpendiculaire au plan nodal du carbonyle (fig. A) et qui devient nulle lorsque l'un des deux hydrogènes éclipse le carbonyle (fig. B), a été estimée à -6 ± 1 Hz par Cookson et ses collaborateurs [84].



La population p du rotamère (I) (BnS et O éclipsés) peu être calculée d'après la relation [82]:

$$^{gem}J = p J_1 + (1-p) J_2$$

où J_2 est la valeur de la constante de couplage géminale de la conformation dans laquelle la contribution du carbonyle est nulle.

J_1 la valeur de la constante de couplage géminale de la conformation dans laquelle la contribution du carbonyle est maximale.

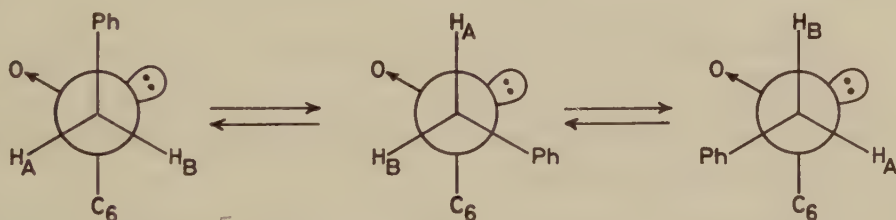
^{gem}J la valeur de la constante géminale observée.

La difficulté principale de cette méthode réside dans l'évaluation de J_2 pour laquelle les contributions hyperconjugatives du carbonyle doivent être nulles, ce qui pourrait être réalisé dans le cas des protons H_A et H_B-C_6 du composé (2), dont la constante de couplage géminale vaut $-13,9$ Hz. Le choix de cette valeur nous semble assez correct puisque dans les deux composés, à savoir (2)

et (3), le carbone C(6) porte deux hydrogènes et un reste benzylthio. Dans ce cas, le calcul effectué avec des valeurs de $^{gem}J = -16$, $J_1 = -19,9$ et $J_2 = -13,9$ Hz, nous indique que le conformère (I), dans lequel le soufre éclipse l'oxygène du carbonyle, ne représente que les 35% de la population des conformères, ce qui serait en accord avec l'exemple de Karabatsos que nous avons cité au début de ce paragraphe.

I.4.5.3. Conformations au niveau de la liaison soufre-carbone benzylique.

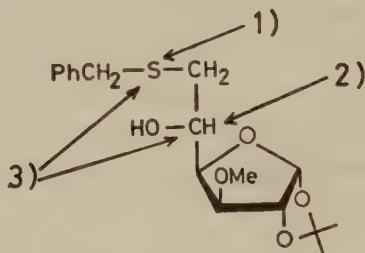
L'apparition des protons benzyliques sous forme de système A_2 plaide en faveur d'une rotation libre autour de la liaison S-C_{benzylique}, ou encore d'un environnement identique des deux protons considérés. Ceux-ci perdent leur équivalence lorsque le soufre est oxydé en sulfoxyde [87], ce qui est généralement le cas des protons méthyléniques en α d'un centre d'asymétrie, mais la retrouvent dans le cas des sulfones.



Finalement, sur la base des observations ci-dessus, nous pouvons proposer la conformation suivante: le cycle furannique dans sa conformation 3T_2 voit sa liaison C(4)-O éclipsée par la fonction carbonyle située en C(5). Cette tendance à éclipser le carbonyle est aussi suivie, par environ 1/3 des molécules, par la liaison C₆-S, tandis que le groupement benzylique se place d'une manière telle qu'il puisse tourner librement autour de sa liaison avec le soufre.

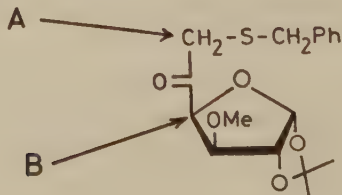
I.5. CONCLUSION

La fonctionnalisation d'un sucre par un groupement benzylthio terminal permet, comme nous l'avons vu au cours de ce chapitre, d'introduire d'une manière hautement régiosélective différents groupements fonctionnels sur la molécule. Ceci est notamment le cas lorsqu'on oppose le thiosucre à un certain nombre d'oxydants spécifiques, qui permettent d'oxyder sélectivement soit l'atome de soufre en sulfoxyde ou sulfone, soit l'alcool secondaire situé en C(5) en cétone, soit encore les deux à la fois.



- 1) Oxydants spécifiques du soufre, qui laissent intact le carbone C(5) (O_3 , H_2O_2 - peracides).
- 2) Oxydants spécifiques du carbone C(5) n'altérant pas la fonction thioéther (P_2O_5 ou Ac_2O ou DCC/DMSO).
- 3) Oxydants non-spécifiques qui atteignent à la fois le soufre et le carbone C(5) (RuO_4).

Cette régiosélectivité se manifeste aussi au cours de l'halogénéation, par le SO_2Cl_2 , du β -cêto-sulfure (8), puisque des deux sites A et B situés en position α du carbonyle seul A réagit.



Le rôle primordial joué par l'atome de soufre au cours de cette réaction est démontré par les expériences de perhalogénéation qui semblent conduire, après halogénéation complète du site A, à un sel de chlorosulfonium plutôt qu'à un dérivé chloré en B.

En ce qui concerne l'aspect stéréochimique, les réactions au cours desquelles de nouveaux centres d'asymétrie sont formés dans la molécule ne sont par contre pas du tout sélectives, chacune d'elles conduisant à des mélanges de diastéréoisomères. Ce manque de stéréosélectivité peut être attribué, sans doute, au fait que les centres réactionnels impliqués sont relativement éloignés du cycle furannique.

I.6. PARTIE EXPERIMENTALE

I.6.1. Généralités

Les évaporations sont effectuées sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif Büchi à des températures situées, sauf mention contraire, au-dessous de 40° C.

Les chromatographies analytiques (CCM) sont effectuées sur des porte-objets de microscope (7,5/2,5 cm) recouverts d'une mince couche (0,25 mm) de silicagel Merck "HF 254" activé à 110° C. Chaque composé est caractérisé par son R_f, rapport de la distance de migration du composé à la distance de migration du solvant. Les systèmes de solvants utilisés sont spécifiés dans le texte. La révélation des spots est systématiquement effectuée au moyen:

- a) d'une lampe UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$)
- b) d'une solution à 0,05% de KMnO_4 (particulièrement efficace pour les composés soufrés.
- c) d'une solution phosphomolybdique qui fait apparaître les spots en bleu après chauffage de la plaque à 110-140° C. Ce réactif est obtenu en mélangeant 50 g de molybdate d'ammonium, 50 ml d'acide phosphorique, 50 ml d'acide sulfurique et en complétant à 1 l. avec de l'eau.

Les composés sont obtenus à l'état de pureté à l'aide des techniques mentionnées ci-dessous.

Par chromatographie sur couche préparative (CCP), exécutée sur des plaques de 20 x 40 cm recouvertes par une épaisseur de 2 mm de silicagel.

Par chromatographie préparative sur colonne sèche de silicagel Woelm (dry column grade) ou Merck (60F₂₅₄). La dimension des colonnes est choisie en fonction de la complexité et du poids de l'échantillon à purifier. Le système d'élution est spécifié dans le texte.

Par chromatographie sous basse pression (1-3 atm.) (CLBP) à l'aide de colonnes Merck (gel de silice 60, dimension B) prêtes à l'emploi, et d'une pompe Duramat^R (C.f.G.) munie d'un détecteur UV Duramat^R (C.f.G.).

Les échantillons obtenus à l'état de pureté sont caractérisés par leur point de fusion, pouvoir rotatoire, spectres infrarouge, ultraviolet, de masse, de résonance magnétique nucléaire, et par leur analyse élémentaire.

Les points de fusion (F) sont déterminés au moyen d'un microscope Mettler "FP 52" à platine chauffante, équipé d'un appareil de lecture Mettler "FP 5".

Les pouvoirs rotatoires sont mesurés sur un polarimètre Schmidt et Haensch. La cellule de mesure a une longueur de 1 dm.

Les spectres infrarouge (IR) sont effectués sur un appareil Perkin-Elmer 357. La cellule de mesure est constituée par des plaques de KBr dans le cas des composés sirupeux (IR film). Les composés cristallins sont dispersés dans une matrice solide de KBr (IR pastille). Les pics sont repérés en cm^{-1} d'après leur maximum d'absorption. Seules les fréquences d'absorption des fonctions caractéristiques sont données.

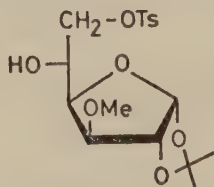
Les spectres ultraviolets (UV) sont effectués sur un spectromètre Unicam "SP 800". Ils sont caractérisés par leur maximum d'absorption (λ_{max}) exprimé en nm et par leur coefficient d'extinction (ϵ) estimé par la méthode des tangentes.

Les spectres de masse (SM) sont enregistrés sur un spectrographe Varian SM 1B à 70 ev dans les services du professeur A. Buchs, auquel j'adresse mes plus sincères remerciements.

Les spectres RMN sont réalisés sur un appareil Perkin-Elmer "R 32" à 90 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés sur l'échelle des δ par ordre croissant à partir du TMS. Les mesures sont effectuées à une température de 35° C, et à des concentrations d'environ 10% de l'échantillon dans le solvant deutérié, contenant 2-3% de TMS comme référence interne. Les attributions sont vérifiées par double résonance et par échange isotopique dans le cas des protons mobiles. La valeur des constantes de couplage est déterminée sur une expansion des spectres. Les abréviations utilisées dans le texte pour décrire la multiplicité des signaux sont: s = singulet; d = doublet; t = triplet; q = quadruplet; m = multiplet; ϵ l = élargi; p = proton.

Les analyses élémentaires (A.E.) sont réalisées par le Dr K. Eder (Ecole de Chimie, Genève) auquel je suis particulièrement reconnaissant.

I.6.2. Description des synthèses



1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-6-O-p-toluène-
sulfonyl- α -D-glucofurannose (1).

11,4 g (47 mmol) de 1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-glucofurannose [88] traités selon Zhdanov et Polanov [88] par 9,55 g (50 mmol) de chlorure de p-toluènesulfonyl, fournissent 14,6 g (80%) de produit sirupeux jaune pâle [33].

Rf : 0,38 (hexane/AcOEt 1:1)

Sirop, Eb 130-140⁰ C/76 mmHg (déc.)

$[\alpha]_D^{24}$: -22,1⁰ (C = 1,0, CHCl₃)

Litt[89] : $[\alpha]_D = -24^0$ (C = 5)

uv(EtOH) : 226 nm ($\epsilon=8950$)

ir (film) : 3480 (OH), 1600, 1495 et 1454 (Ph); 1362 et 1180 cm⁻¹ (SO₂)

rmn : (CDCl₃)

1,33 et 1,47	2s	2x3p	CMe ₂
2,46	s	3p	Me du tolyle
2,70	sél	1p	OH
3,44	s	3p	OMe
3,88	d	1p	H-C ₃
3,97-4,36	m	4p	H-C ₄ , H-C ₅ , H ₂ -C ₆
4,53	d	1p	H-C ₂
5,84	d	1p	H-C ₁
7,33 et 7,80	AA'BB'	2x2p	C ₆ H ₄

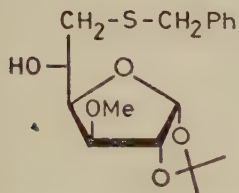
$J_{1,2} = 3,7$ Hz

$J_{3,4} = 2,5$ Hz

sm : 87 (100), 83 (50), 173 (31), 85 (23), 91 (18), 71 (15), 113 (15),
373 (13) ($M^+ - Me^+$), 155 (11), 330 (8).

analyse : $C_{17}H_{24}O_8S$ Calc : C, 52,57; H, 6,23; S, 8,25%

MM = 388,44 Trouvé : C, 52,36; H, 6,39; S, 7,99%



6-S-Benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-
6-thioglucofurannose (2).

A 40 ml de méthanol anhydre on ajoute successivement sous agitation 1,74 g (32,2 mmoles) de MeONa, 4 g (32,2 mmoles) de benzylmercaptan puis après 30 min. une solution de 9,2 g (23,7 mmoles) de 1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-6-O-p-toluènesulfonyl- α -D-glucofurannose dans 80 ml de méthanol anhydre. Après 30 min. d'ébullition à reflux, le mélange réactionnel est versé sur 100 ml d'eau glacée, agité pendant 15 min., puis extrait par 3x75 ml d'éther. Les solutions étherées réunies, lavées (4x100 ml H_2O), séchées ($MgSO_4$) sont évaporées à sec et l'huile obtenue est reprise par 200 mg de "silicagel Woelm pour colonne sèche /90/". Le gel de silice est lavé à l'hexane jusqu'à élution totale (CCM) du benzylmercaptan en excès. Après élution à l'aide de $CHCl_3$ (environ 300 ml) on obtient 6,8 g (84,5%) du thioéther sous forme d'une huile ne tardant pas à cristalliser. L'échantillon analytiquement pur, peut toutefois être recristallisé dans l'hexane/chloroforme à chaud.

Rf : 0,54 (hexane/AcOEt 1:1)

F : 45-47° C

$[\alpha]_D^{25}$: -39° (C = 1,0, $CHCl_3$)

uv(EtOH) : 218 nm (ϵ 3520), ép. à 240 nm

ir(past. KBr) : 3460 (OH), 3040, 3020, 1600, 1583, 1493 et 1454 cm^{-1} (Ph)

rmn : (CDCl₃)

1,30 et 1,47	2s	2x3p	CMe ₂
~ 2,58	massif	1p	OH (échangeable D ₂ O)
2,59	m	1p	H _A -C ₆
2,88	m	1p	H _B -C ₆
3,41	s	3p	OMe
3,75	s	2p	CH ₂ (benzyle)
3,82	d	1p	H-C ₃
3,95-4,13	m	2p	H-C ₄ et H-C ₅
4,53	d	1p	H-C ₂
5,85	d	1p	H-C ₁
7,26	s	5p	Ph.

J_{1,2} = 3,9 Hz J_{5,6A} = 7,0 Hz spectre d'ordre supérieur

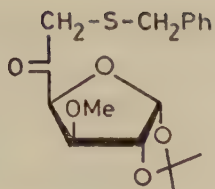
J_{3,4} = 2,6 Hz J_{5,6B} = 3,3 Hz

J_{4,5} = - J_{6A,6B} = 13,9 Hz

sm : 91 (100), 199 (43), 87 (23), 71 (17), 264 (17), 113 (14),
232 (14), 122 (14), 167 (11), 325 (6) (M⁺-Me⁺),
340 (3) (Mt).

analyse : C₁₇H₂₄O₅S Calc : C, 59,98; H, 7,11, S, 9,42%

MM = 340,44 Trouvé : C, 60,09; H, 7,24, S, 9.55%



6-S-Benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-α-D-xylo-6-thiohexofurannos-5-ulose (3).

A une solution de 9,1 g (26,8 mmoles) de 6-S-Benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-α-D-6-thioglucofurannose (2) dans un mélange de 30 ml de DMSO et 8,7 ml de benzène anhydres, on ajoute successivement, sous agitation, à 0° C, 1,76 ml de pyridine, 0,88 ml d'acide orthophosphorique et 22 g (113,4 mmoles) de dicyclohexylcarbodiimide [39]. On laisse revenir lentement (30 min.) à 20° C et maintient 5 h à cette température. La dicyclohexylurée formée et alors éliminée par filtration et lavée par 10 ml de DMSO/benzène 3:1. Aux solutions organiques réunies on ajoute lentement et en agitant une solution de 17,55 g (195 mmoles) d'acide oxalique dans 43 ml de méthanol, agite 1 h à 20° C et abandonne 14 h à 4° C. Après ce temps, on filtre, ajoute au filtrat une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (135 ml), et extrait par 4x60 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique successivement lavée par 6x100 ml d'eau, 2x100 ml de HCl 1N, 2x100 ml d'une solution saturée de NaHCO₃ et 3x100 ml d'eau, séchée (MgSO₄), concentrée est soumise à une chromatographie (éther diisopropylique) sur colonne (1,8 m, Ø 30 mm) sèche de gel de silice Woelm (800 g). On obtient ainsi 6 g de cétone ne tardant pas à cristalliser. La recristallisation peut être effectuée dans l'hexane à chaud. Une deuxième fraction (1,4 g), composée principalement de cétone est soumise à une deuxième purification par CCP dans l'éther diisopropylique. On récupère de cette façon encore 0,8 g de produit. La masse totale de produit obtenu par cette méthode est ainsi de 6,8 g (75,5%).

Rf : 0,67 (hexane/AcOEt 1:1)

F : 57,5-58,8° C

$[\alpha]_D^{22}$: -66,5° (C = 1,0 CHCl₃)

uv(EtOH) : 217 nm (ε=7640)

ir(past.KBr) : 1704 (C=O), 1603, 1584, 1494 et 1455 (Ph), 1385 et 1375 (cm^{-1})
(CMe_2)

rmn : (CDCl_3)

1,33 et 1,48	2s	2x3p	CMe_2
3,22	d	1p	$\text{H}_A\text{-C}_6$
3,31	s	3p	OMe
3,49	d	1p	$\text{H}_B\text{-C}_6$
3,72	s	2p	CH_2 (benzyle)
4,03	d	1p	H-C_3
4,55	d	1p	H-C_2
4,78	d	1p	H-C_4
6,01	d	1p	H-C_1
7,27	s é1.	5p	Ph

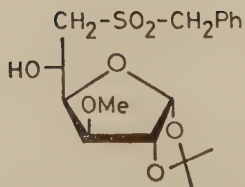
$$J_{1,2} = 3,8 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4} = 3,8 \text{ Hz}$$

$$J_{6A,6B} = 16,0 \text{ Hz}$$

sm : 91 (100), 87 (79), 173 (32), 113 (31), 115 (22), 85 (20),
100 (16), 59 (16), 338 (15) (M^+), 320 (14), 323 (6) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$),
201 (4) ($\text{O}=\text{C-Gl}$).

analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$ Calc. : C, 60,34; H, 6,55; S, 9,47%
MM = 338,43 Trouvé : C, 60,51; H, 6,59; S, 9,55%



6-Benzylsulfonyl-6-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-glucopyranose (4).

A une solution de 106 mg (0,312 mmoles) de 6-S-Benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-6-thioglucofurannose (2) dans 10 ml d'éther, on ajoute à 20⁰ C, sous agitation vigoureuse, 0,4 ml (3,5 mmoles) d'une solution aqueuse de peroxyde

d'hydrogène à 30%, 66 mg de BaCO_3 et 13 mg de tétraoxyde d'osmium. Après 2 h, on ajoute encore 0,1 ml (0,88 mmole) de la solution de peroxyde d'hydrogène. Après 12 h, le milieu réactionnel est lavé par une solution aqueuse à 10% de sel de Mohr (4×10 ml), puis par de l'eau (3×10 ml). Après séchage (MgSO_4) et filtration, la phase organique concentrée est soumise à une CCP (hexane/AcOEt 1:1) qui fournit 65 mg (56%) de sulfone sirupeuse. Sirop

Rf : 0,3 (hexane/AcOEt 1:1)

α_D^{24} : $-36,2^\circ$ ($C = 1,0$ CHCl_3)

uv(EtOH) : 215 nm ($\epsilon=6650$)

ir(film) : 3485 (OH); 1607, 1587, 1496 et 1458 (Ph); 1385 et 1375 (CMe_2); 1310 cm^{-1} (SO_2)

nmn : (CDCl_3)

1,30 et 1,46	2s	2x3p	CMe_2
3,07	dd	1p	$\text{H}_A\text{-C}_6$
3,24	sél.	1p	OH (échangeable par D_2O)
3,32	dd	1p	$\text{H}_B\text{-C}_6$
3,43	s	3p	OMe
3,86	d	1p	H-C_3
4,05	dd	1p	H-C_4
4,25	d	1p	$\text{H}_A\text{-Benzyle}$
4,42	d	1p	$\text{H}_B\text{-Benzyle}$
4,51	ddd	1p	H-C_5
4,57	d	1p	H-C_2
5,85	d	1p	H-C_1
7,38	sél.	5p	Ph.

$J_{1,2} = 3,9 \text{ Hz}$ $J_{5,6A} = 9,4 \text{ Hz}$

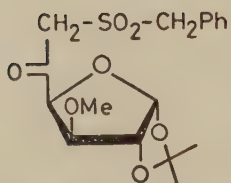
$J_{3,4} = 3,7 \text{ Hz}$ $J_{5,6B} = 3,1 \text{ Hz}$

$J_{4,5} = 8,0 \text{ Hz}$ $J_{6A,6B} = 15,2 \text{ Hz}$

$J_{\text{AB-CH}_2\text{-benzyle}} = 14,5 \text{ Hz}$

sm : 91 (100), 173 (30), 113 (23), 87 (23), 199 (20), 85 (16),
100 (15), 200 (13), 357 (8) (M⁺-Me⁺), 372 (2) (M⁺).

analyse : C₁₇H₂₄O₇S Calc. : C, 54,82; H, 6,5; S, 8,61%
MM = 372,44 Trouvé : C, 54,58; H, 6,44; S, 8,50%



6-Benzylsulfonyl-6-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-
O-méthyl-α-D-xylo-hexo furannos-5-ulose (5).

A) A partir du 6-S-Benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-α-D-6-thiogluco-
furannose (2).

A une solution préparée selon [91] de 3,66 g (22,2 mmoles) de RuO₄ dans 120 ml de CH₂Cl₂, on ajoute à 0° C une solution de 2,5 g (7,35 mmoles) de 6-S-Benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-α-D-6-thioglucofurannose (2) dans 20 ml de CH₂Cl₂. Après 5 h à 0° C la réaction est terminée (CCM). On détruit l'excès de RuO₄ par 1 ml d'i-PrOH, filtre et lave le précipité de RuO₂ par 100 ml de CH₂Cl₂. Les phases organiques réunies sont concentrées et soumises à une CCP (hexane/AcOEt 1:1), qui fournit 1,5 g (55%) de sulfone sirupeuse.

B) A partir de 6-benzylsulfonyl-6-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-
α-D-glucofurannose (4).

L'oxydation de 65,5 mg (0,176 mmoles) de 6-benzylsulfonyl-6-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-α-D-glucofurannose (4) par 58,3 mg (0,354 mmoles) de RuO₄ selon la technique décrite sous A), fournit après CCP (hexane/AcOEt 1:1) 48 mg (73,5%) de sulfone sirupeuse.

C) A partir de 6-S-Benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-α-D-xylo-6-thio-
hexofurannos-5-ulose (3).

A une solution de 2 g (5,92 mmoles) de 6-S-benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-α-D-xylo-6-thiohexofurannos-5-ulose (3) dans 5 ml de CH₂Cl₂ refroidie

à 0° C, on ajoute goutte à goutte en agitant une solution de 3,2 g (14,85 mmoles) d'acide m-chloroperbenzoïque (80%) dans 20 ml de CH₂Cl₂. La solution, maintenue à 0° C pendant 1 h et à 20° C pendant 12 h est filtrée sur Büchner pour éliminer l'acide m-chlorobenzoïque ayant précipité, puis concentrée. Le résidu, repris par 40 ml d'acétate d'éthyle est lavé par Na₂S₂O₃ 10% (3x20 ml) (jusqu'à réaction négative au papier iodoamidonné), NaHCO₃ saturé (4x20 ml), H₂O (3x20 ml), séché (MgSO₄), et concentré. Après purification sur colonne sèche de silicagel Woelm, (hexane/AcOEt 1:1), on obtient 1,85 g (84%) du sulfone sirupeux.

Sirop

Rf : 0,5 (hexane/AcOEt 1:1)

ϵ_D^{22} : -97,2° (C = 1,0 CHCl₃)

uv(EtOH) : 216 nm (ϵ =10.000), 250 nm (ϵ =920)

ir(film) : 1732 (C=O), 1607, 1589, 1498 et 1460 (Ph), 1385 et 1375 (CMe₂), 1326 cm⁻¹ (SO₂).

rmn : (CDCl₃)

1,34 et 1,48	2s	2x3p	CMe ₂
3,36	s	3p	OMe
3,94	d	1p	H _A -C ₆
4,10	d	1p	H-C ₃
4,25	d	1p	H _B -C ₆
4,50	s	2p	H ₂ C-benzyle
4,58	d	1p	H-C ₂
4,73	d	1p	H-C ₄
6,03	d	1p	H-C ₁
7,39	s	5p	Ph.

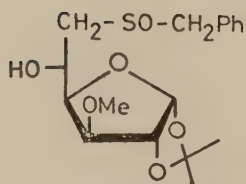
J_{1,2} = 3,8 Hz

J_{3,4} = 3,5 Hz

J_{6A,6B} = 16,7 Hz

sm : 173 (100), 91 (86), 87 (14), 239 (10), 115 (7), 113 (5),
157 (5), 215 (5), 342 (3), 155 (2), 355 (1) ($M+Me^+$),
370 (0,5) (M^+).

analyse : $C_{17}H_{22}O_7S$ Calc. : C, 55,12; H, 5,99; S, 8,66%
MM = 370,42 Trouvé : C, 55,01; H, 6,19; S, 8,65%



6-Benzylsulfinyl-6-désoxy-1,2-O-isopropylidène-
3-O-méthyl-α-D-glucopyranose (R et S) (6a et 6b).

A une solution de 500 mg (1,47 mmole) de 6-S-Benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-α-D-6-thioglucofurannose (2) dans 3 ml de CH_2Cl_2 à $0^{\circ}C$, on ajoute en agitant et goutte à goutte une solution de 271 mg (1,41 mmole) d'acide m-chloroperbenzoïque (90%) dans 5 ml de CH_2Cl_2 . Après 20 min. à 0° et 1 h à 20° la réaction est terminée (test négatif au papier iodoamidonné). Le CH_2Cl_2 est alors évaporé sous vide et le résidu huileux, repris par 4 ml d'éther filtré sur silicagel Merck pour colonne sèche avec de l'éther comme éluant, suivi d'acétone aussitôt que le produit final commence à sortir (CCM: acétone/hexane 2:3). On obtient 583 mg de sirop impur qui, soumis à une purification sur colonne sèche de silicagel Merck avec de l'hexane-acétate d'éthyle 1:5 comme éluant fournit 178 mg de sulfoxyde de configuration inconnue (6a) et 182 mg de sulfoxyde (6b). Le rendement, basé sur le peracide est de 72%.

Sulfoxyde 6a

Sirop

Rf : 0,26 (acétone/hexane 2:3)

$[\alpha]_D^{25}$: $-72,7^{\circ}$ ($C = 1,0$ $CHCl_3$)

uv(EtOH) : 210 nm ($\epsilon = 7530$)

ir(film) : 3340 (OH), 1602, 1583, 1496 et 1458 (Ph), 1387 et 1377 (CMe_2),
1030-1010 cm^{-1} (SO masqué par fingerprint du sucre).

rmn : (CDCl₃)

1,31 et 1,48	2xs	2x3p	CMe ₂
2,80	dd	1p	H _A -C ₆
3,08	dd	1p	H _B -C ₆
3,43	s	3p	OMe
3,85	d	1p	H-C ₃
4,03	dd	1p	H-C ₄
4,11	sél.	2p	CH ₂ -benzyle
4,26	sél.	1p	OH (échangeable D ₂ O)
4,55	d	1p	H-C ₂
4,57	ddd	1p	H-C ₅
5,84	d	1p	H-C ₁
7,34	s	5p	Ph.
J _{1,2}	= 3,8 Hz	J _{5,6A}	= 9,0 Hz
J _{3,4}	= 3,1 Hz	J _{5,6B}	= 2,5 Hz
J _{4,5}	= 8,1 Hz	J _{6A,6B}	= 13,4 Hz

sm : 91 (100), 43 (9,9), 59 (5,7), 87 (4,8), 65 (3,7), 85 (3,7),
71 (2,6), 45 (2,4), 266 (2,0), 149 (1,8),, 112 (1,7),
183 (1,3), 198 (1,3), 158 (1,1), 199 (0,9), 341 (0,8) (M⁺-Me⁺),
175 (0,6), 173 (0,6), 174 (0,6), 167 (0,5), 279 (0,2), 356 (0,1)
(M⁺).

analyse : C₁₇H₂₄O₆S Calc. : C, 57,29; H, 6,79; S, 9,0%

MM = 356,44 Trouvé : C, 57,20; H, 6,94; S, 8,9%

Sulfoxide 6b

Sirop

Rf : 0,17 (acétone/hexane 2:3)

$[\alpha]_D^{26}$: +22° (C = 1,05 CHCl₃)

uv(EtOH) : 210 nm (ε=5600)

ir(film) : 3320 (OH), 1602, 1496 et 1458 (Ph), 1387 et 1377 (CMe₂)
1030-1010 cm⁻¹ (SO masqué par le fingerprint du sucre).

rmn : (CDCl₃)

1,32 et 1,48	2xs	2x3p	CMe ₂
2,84	dd	1p	H _A -C ₆
3,03	dd	1p	H _B -C ₆
3,42	s	3p	OMe
3,87	d	1p	H-C ₃
4,0	sél.	1p	OH (échangeable D ₂ O)
4,07	sél.	2p	CH ₂ -benzyle
4,11	dd	1p	H-C ₄
4,55	d	1p	H-C ₂
4,60	ddd	1p	H-C ₅
5,85	d	1p	H-C ₁
7,31	s	5p	Ph.

$$J_{1,2} = 3,8 \text{ Hz} \quad J_{5,6A} = 8,3 \text{ Hz}$$

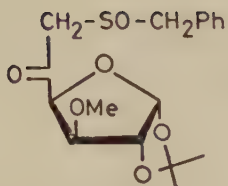
$$J_{3,4} = 3,2 \text{ Hz} \quad J_{5,6B} = 3,3 \text{ Hz}$$

$$J_{4,5} = 8,5 \text{ Hz} \quad J_{6A,6B} = 13,2 \text{ Hz}$$

sm : 84 (100), 91 (91,7), 86 (67,5), 149 (28,3), 47 (25,8), 49 (20),
57 (20), 43 (17,5), 167 (12,5), 71 (9,2),, 112 (5,8),
279 (4,2), 298 (3,3), 266 (2,5), 158 (1,7), 183 (1,7), 199 (1,7),
175 (0,8), 173 (0,8), 174 (0,8), 341 (0,8) (M⁺-Me⁺), 356 (0,5)
(M⁺).

analyse : C₁₇H₂₄O₆S Calc. : C, 57,29; H, 6,79; S, 9,0%

MM = 356,44 Trouvé : C, 57,20; H, 6,94; S, 8,9%



6-Benzylsulfinyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-

méthyl- α -D-xylo-hexofurannos-5-ulose (R et S) (7a et b)

A une solution de 500 mg (1,48 mmole) de 6-S-Benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-6-thiohexofurannos-5-ulose (3) dans 4 ml de CH_2Cl_2 à 0°C , on ajoute goutte à goutte et en agitant une solution de 266 mg (1,39 mmole) d'acide m-chloroperbenzoïque (90%) dans 5 ml de CH_2Cl_2 . Après 20 min. à 0° et 1 h à 20° la réaction est terminée (test négatif au papier iodoamidonné). Le CH_2Cl_2 est alors évaporé sous vide et le résidu huileux, repris par 5 ml d'éther, purifié sur colonne sèche de silicagel Merck avec de l'éther pur comme éluant, fournit 438,5 mg (89%) d'un sirop incolore composé des deux sulfoxydes R et S (50%-50%) non séparables.

Sirop

Rf : 0,17 (éther)

 $[\alpha]_D^{26}$: $-68,6^\circ$ ($C = 1,02 \text{ CHCl}_3$)uv(EtOH) : 216 nm ($\epsilon=8000$)ir(film) : 1720 ($C=O$), 1602, 1498, 1457 (Ph), 1387 et 1378 (CMe_2)
1030-1010 cm^{-1} (SO masqué par le fingerprint du sucre).rmn : (CDCl_3)

isomère 1

1,47 et 1,34	2xs	2x3p	CMe_2
3,34	s	3p	OMe
3,80	d	1p	$\text{H}_A\text{-C}_6$
4,01	d	1p	$\text{H}_B\text{-C}_6$
4,02	d	1p	$\text{H}_A\text{-Benzyle}$
4,23	d	1p	$\text{H}_B\text{-Benzyle}$
4,06	d	1p	H-C_3
4,57	d	1p	H-C_2
4,61	d	1p	H-C_4
6,03	d	1p	H-C_1
7,36	s	5p	Ph.

$J_{1,2} = 3,5 \text{ Hz}$	$J_{6A,6B} = 15,7 \text{ Hz}$
$J_{3,4} = 3,8 \text{ Hz}$	$J_{AB-\text{Benzyle}} = 13,0 \text{ Hz}$

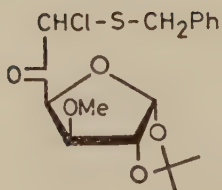
isomère 2

nmr : Toutes les valeurs sont identiques, sauf pour:

4,68 d 1p H-C₄

sm : 91 (100), 87 (20,8), 85 (12,5), 354 (10,8) (M⁺), 65 (10,6),
59 (7,7), 43 (6,9), 173 (6,5), 131 (4,8), 339 (4,2) (M⁺-Me⁺),
....., 264 (3,75), 115 (3,5), 111 (3,5), 156 (3,3), 262 (3,1)
157 (2,5).

analyse : C₁₇H₂₂O₆S Calc. : C, 57,61; H, 6,26; S, 9,05%
MM = 354,43 Trouvé : C, 57,52; H, 6,38; S, 9,11%



6-S-Benzyl-6-chloro-1,2-O-isopropylidène-3-O-
méthyl-α-D-xylo-6-thiohexofurannos-5-ulose
(6R + 6S) (8).

A une solution de 382 mg (1,13 mmole) de 6-S-Benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-α-D-xylo-6-thiohexofurannos-5-ulose (3) dans 4 ml de CCl₄ anhydre, on ajoute à 20⁰ C en agitant vigoureusement 91 μl (1,13 mmole) de SO₂Cl₂. La réaction, suivie par RMN, est terminée après 5 min. Le solvant est alors éliminé par évaporation sous vide et le résidu soumis à une CCP (hexane/AcOEt 1:1) fournit 335 mg (84,5%) de (6R + 6S) (8) non séparables par CCM.

Sirop

Rf : 0,67 (hexane/AcOEt 1:1)

uv(EtOH) : 228 nm (ε=2420)

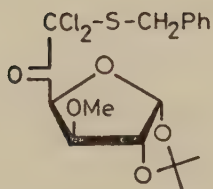
ir(film) : 1733 (C=O), 1603, 1585, 1495 et 1455 (Ph), 1385 et 1377 cm⁻¹
(CMe₂).

rmn	: (50%)-CDCl ₃			
isomère 1	1,33 et 1,48	2xs	2x3p	CMe ₂
	3,31	s	3p	OMe
	3,80	d	1p	H _A -Benzyle
	4,02	d	1p	H _B -Benzyle
	4,05	d	1p	H-C ₃
	4,54	d	1p	H-C ₂
	4,89	d	1p	H-C ₄
	5,76	s	1p	H-C ₆
	5,93	d	1p	H-C ₁
	7,30	sél.	5p	Ph.
	J _{1,2}	=	3,4 Hz	
	J _{3,4}	=	3,8 Hz	
	J _{AB-Benzyle}	=	12,9 Hz	

rmn	: (50%)-CDCl ₃			
isomère 2	1,33 et 1,48	2xs	2x3p	CMe ₂
	3,28	s	3p	OMe
	3,86	d	1p	H _A -Benzyle
	4,00	d	1p	H-C ₃
	4,02	d	1p	H _B -Benzyle
	4,54	d	1p	H-C ₂
	5,02	d	1p	H-C ₄
	5,60	s	1p	H-C ₆
	5,97	d	1p	H-C ₁
	7,30	sél.	5p	Ph.
	J _{1,2}	=	3,4 Hz	
	J _{3,4}	=	4,1 Hz	
	J _{AB-Benzyle}	=	12,9 Hz	

sm : 91 (100), 87 (63), 173 (56), 250 (56), 252 (19), 143 (17), 123 (13),
 124 (4), 372 (3,1) (M⁺), 357 (2,5) (M⁺-Me⁺),, 374 (1,3) (M⁺),
 359 (1,2) (M⁺-Me⁺).

analyse : $C_{17}H_{21}ClO_5S$ Calc. : C, 54,76; H, 5,68; Cl, 9,51; S, 8,60%
 MM = 372,86 Trouvé : C, 54,90; H, 5,86; Cl, 9,30; S, 8,70%



6-S-Benzyl-6,6-dichloro-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-6-thiohexofurannos-5-ulose (9).

A une solution de 200 mg (0,59 mmole) de 6-S-Benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-6-thiohexofurannos-5-ulose (3) dans 3 ml de CCl_4 anhydre, on ajoute à 20°C en agitant 95 μ l (1,18 mmole) de SO_2Cl_2 . La réaction est instantanée. Le solvant est évaporé et l'huile obtenue, séchée sous vide (10^{-3} Torr) en présence de KOH, fournit 231 mg (96,5%) de (9) analytiquement pur.

Sirop

Rf : 0,73 (hexane/AcOEt 1:1)

$[\alpha]_D^{22}$: $-32,5^0$ (C = 1,0 $CHCl_3$)

uv(EtOH) : 230 nm ($\epsilon=2840$)

ir(film) : 1747 (C=O), 1605, 1587, 1499 et 1458 (Ph), 1387 et 1377 cm^{-1} (CMe_2).

rmn : ($CDCl_3$)

1,32 et 1,46	2s	2x3p	CMe_2
3,37	s	3p	OMe
3,88	d	1p	H_A -Benzyle
4,04	d	1p	H_B -Benzyle
4,19	d	1p	H- C_3
4,51	d	1p	H- C_2
5,52	d	1p	H- C_4
6,02	d	1p	H- C_1
7,23	sél.	5p	Ph.

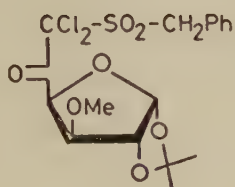
$$J_{1,2} = 3,7 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4} = 5,1 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{AB-Benzyle}} = 12,0 \text{ Hz}$$

sm : 91 (100), 173 (34), 87 (19), 391 (7) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$), 115 (6), 393 (5) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$), 85 (5), 174 (5), 59 (4), 284 (4), 286 (3).

analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{O}_5\text{S}$ Calc. : C, 50,13; H, 4,95; Cl, 17,41; S, 7,87%
MM = 407,32 Trouvé : C, 50,31; H, 5,12; Cl, 17,24; S, 7,80%



6-Benzylsulfonyl-6,6-dichloro-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-hexofurannos-5-ulose (10).

A une solution de 602 mg (1,48 mmole) de 6-S-Benzyl-6,6-dichloro-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-6-thiohexofurannos-5-ulose (9) dans 5 ml de CH_2Cl_2 à 0° C, on ajoute goutte à goutte sous agitation une solution de 800 mg (4,17 mmoles) d'acide m-chloroperbenzoïque (90%) dans 25 ml de CH_2Cl_2 . Après 20 min. à 0° et 2 h à 20° la réaction est terminée (CCM: Et_2O /hexane 1:1). La solution est placée 1 nuit à -30°, et l'acide m-chlorobenzoïque filtré. Le filtrat, lavé successivement par une solution aqueuse à 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3x20 ml), une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (3x20 ml), de l'eau (jusqu'à neutralité), séchée et évaporée à sec, fournit la sulfone dichlorée cristalline. Après recristallisation dans le chloroforme-hexane à chaud, on obtient 519,3 mg (80%) de produit analytiquement pur.

Rf : 0,26 (Et_2O /hexane 1:1)
0,57 (Et_2O /hexane 2:1)

F : 131,8 - 135,6° C

ϵ_D^{24} : $-6,51^0$ ($C = 0,998 \text{ CHCl}_3$)

uv(EtOH) : 216 nm ($\epsilon=9440$); épaulement à 209 nm

ir(past.KBr) : 1740 ($C=O$), 1602, 1538, 1495 (Ph), 1388 et 1376 (CMe_2)
1348 et 1155 cm^{-1} (SO_2).

nmn : ($CDCl_3$)

1,38 et 1,53	2xs	2x3p	CMe_2
3,44	s	3p	OCH_3
4,47	d	1p	$H-C_3$
4,58	d	1p	$H_A\text{-Benzyle}$
4,63	d	1p	$H-C_2$
4,82	d	1p	$H_B\text{-Benzyle}$
5,64	d	1p	$H-C_4$
6,13	d	1p	$H-C_1$
7,42	s	5p	Ph.

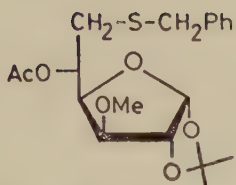
$J_{1,2} = 3,6 \text{ Hz}$

$J_{3,4} = 4,9 \text{ Hz}$

$J_{AB\text{-Benzyle}} = 13,0 \text{ Hz}$

sm : 91 (100), 173 (62,5), 87 (10,4), 85 (8,8), 183 (4,6), 115 (4,6),
43 (4,2), 283 (4,2), 143 (3,8), 225 (3,8),, 285 (3,3),
425 (2,9) ($\dot{M}^+-\dot{Me}^+$), 423 (2,9) ($\dot{M}^+-\dot{Me}^+$), 227 (2,5), 185 (2,5),
410 (1,3), 287 (0,8), 412 (0,8), 427 (0,8) ($\dot{M}^+-\dot{Me}^+$).

analyse : $C_{17}H_{20}O_7SCl_2$ Calc. : C, 46,48; H, 4,59; S, 7,30; Cl, 16,14%
MM = 439,31 Trouvé : C, 46,39; H, 4,61; S, 7,40; Cl, 16,30%



5-O-Acetyl-6-S-benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-6-thioglucofuranose (13).

A une solution de 2 g (5,91 mmoles) de 6-S-Benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-thioglucofuranose (2) dans 20 ml de pyridine anhydre, refroidie à 0° C, on ajoute goutte à goutte sous agitation 8 ml d'anhydride acétique. A la fin de l'adjonction l'agitation est poursuivie pendant 24 heures à T° ambiante. Le mélange réactionnel est alors jeté sur environ 100 ml d'eau glacée, puis extrait par 3x50 ml d'éther. Les phases éthérées réunies, sont lavées successivement par: 4x35 ml HCl 2N, 2x35 ml NaHCO₃ sat., 3x50 ml H₂O. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation de l'éther, on obtient le composé acétylé pratiquement pur mais à l'état sirupeux (CCM:éther/hexane 3:1). Après purification par CLBP sur colonne Merck prête à l'emploi (éluant:Et₂O/hexane 3:1), on obtient 2,03 g (90%) de composé acétylé qui ne tarde pas à cristalliser. La recristallisation peut être faite dans l'hexane à chaud additionné de quelques gouttes d'éther. On obtient ainsi des aiguilles blanches.

F : 58,5-59° C

Rf : 0,17 (éther/hexane 1:1)

0,65 (éther/hexane 3:1)

$[\alpha]_D^{24}$: -9,52° (C = 1,13 CHCl₃)

uv(EtOH) : 213 nm (ϵ =5780)

ir(past.KBr) : 1740 (C=O), 1600, 1494, 1453 (Ph), 1372 et 1380 cm⁻¹ (CMe₂).

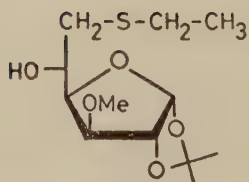
rmn : (CDCl₃)

1,32 et 1,5	2xs	2x3p	CMe ₂
2,08	s	3p	CH ₃ -C=O
2,66	dd	1p	H _A -C ₆
3,01	dd	1p	H _B -C ₆
3,34	s	3p	OCH ₃
3,70	d	1p	H-C ₃
3,75	s	2p	CH ₂ -Benzyle
4,36	dd	1p	H-C ₄
4,53	d	1p	H-C ₂

5,31	ddd	1p	H-C ₅
5,87	d	1p	H-C ₁
7,1 à 7,4	m	5p	Ph.
J _{1,2}	= 3,7 Hz	J _{5,6A}	= 7,0 Hz
J _{3,4}	= 3,3 Hz	J _{5,6B}	= 3,0 Hz
J _{4,5}	= 8,0 Hz	J _{6A,6B}	= 14,7 Hz

sm : 91 (100), 322 (79,2), 178 (72,9), 199 (62,5), 87 (62,5),
 167 (25), 122 (22,9), 85 (20,8), 43 (18,8), 382 (18,8) (M⁺),
 , 367 (16,7) (M⁺-Me), 59 (16,7), 264 (14,6), 173 (14,6),
 232 (8,3), 65 (4,2), 350 (2,1).

analyse : C₁₉H₂₆O₆S Calc. : C, 59,67; H, 6,85; S, 8,38%
 MM = 382,48 Trouvé : C, 59,79; H, 6,95; S, 8,38%



6-S-Ethyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-α-D-6-thioglucofurannose (14).

A une solution de 1,75 g (32,4 mmoles) de MeONa dans 50 ml de méthanol, on ajoute rapidement sous agitation et à T⁰ ambiante 2,42 ml (32,4 mmoles) d'éthylmercaptan. Après ½ heure d'agitation on ajoute goutte à goutte une solution de 8,42 g (21,6 mmoles) de 1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-6-O-p-toluènesulfonyl-α-D-glucufurannose (1) dans 20 ml de méthanol. Après 45 min. de reflux la réaction est terminée (CCM: hexane/AcOEt 1:1), et la solution, concentrée à 1/3 de son volume initial, reprise par 100 ml d'éther est lavée par 4 portions de 50 ml d'eau. Après séchage sur MgSO₄, filtration et évaporation, on obtient 4,83 g de produit brut qui, soumis à une chromatographie préparative sur colonne sèche de silicagel Merck, avec un mélange d'éther/hexane 2:1 comme éluant, fournit 3,7 g (61,3%) de (14) analytiquement pur.

Sirop

Rf : 0,44 (éther/hexane 3:1)

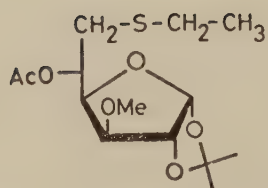
 $[\alpha]_D^{27}$: $-29,3^0$ ($C = 1,023$ CHCl₃)uv(EtOH) : 208,5 nm ($\epsilon=1120$); 223 nm ($\epsilon=1470$)ir(film) : 3490 (OH), 1375 et 1380 cm^{-1} (CMe₂)rmn : (CDCl₃)

1,24	t	3p	CH ₃ -Ethytle
1,31 et 1,47	2xs	2x3p	CMe ₂
2,58	q	2p	CH ₂ -Ethytle
2,4 à 2,8	m	1p	H _A -C ₆
2,79	s	1p	OH (échangeable D ₂ O)
2,89-3,12	m	1p	H _B -C ₆
3,87	d	1p	H-C ₃
3,92 à 4,15	massif	2p	H-C ₄ et H-C ₅
4,55	d	1p	H-C ₂
5,88	d	1p	H-C ₁

 $J_{1,2} = 3,9$ Hz $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7,2$ Hz

sm : 199 (100), 87 (69,6), 217 (48), 246 (40), 202 (36,8), 105 (35,2),
 113 (28), 75 (27,2), 167 (24), 263 (23,2) (M⁺-Me),,
 71 (20,8), 170 (20), 85 (18,4), 141 (17,6), 59 (12,8), 159 (11,2)
 43 (11,2), 173 (8), 278 (6,4) (M⁺).

analyse : C₁₂H₂₂O₅S Calc. : C, 51,78; H, 7,97; S, 11,52%
 MM = 278,73 Trouvé : C, 51,73; H, 7,88; S, 11,65%



5-O-Acétyle-6-S-éthyle-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyle- α -D-6-thioglucofurannose (15).

Ce composé, préparé selon la même technique que le composé No 13, a été obtenu avec un rendement de 88%.

Sirop

Rf : 0,7 (éther/hexane 3:1)

$[\alpha]_D^{27}$: -14,2° (C = 1,006 CHCl₃)

uv(EtOH) : 207 nm (ϵ =1290), 222 nm (ϵ =1560)

ir(film) : 1740 (C=O), 1375, 1380 (épaule) cm⁻¹ (CMe₂).

nmn : (CDCl₃)

1,23	t	3p	CH ₃ -Ethyle
1,32 et 1,50	2xs	2x3p	CMe ₂
2,08	s	3p	CH ₃ -Acétyle
2,58	q	2p	CH ₂ -Ethyle
2,74	dd	1p	H _A -C ₆
3,12	dd	1p	H _B -C ₆
3,35	s	3p	OCH ₃
3,71	d	1p	H-C ₃
4,37	dd	1p	H-C ₄
4,54	d	1p	H-C ₂
5,28	ddd	1p	H-C ₅
5,88	d	1p	H-C ₁

$$J_{1,2} = 3,8 \text{ Hz}$$

$$J_{5,6A} = 7,0 \text{ Hz}$$

$$J_{CH_2,CH_3} = 7,4 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4} = 3,3 \text{ Hz}$$

$$J_{5,6B} = 3,1 \text{ Hz}$$

$$J_{4,5} = 8,2 \text{ Hz}$$

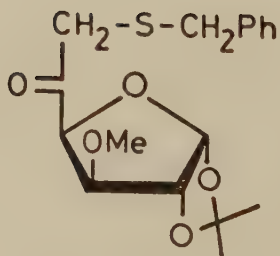
$$J_{6A,6B} = 14,6 \text{ Hz}$$

sm : 115 (100), 199 (72,7), 260 (72,7), 87 (72,7), 141 (50), 116 (40),
 320 (40) (M⁺), 305 (39,1) (M⁺-Me⁺), 85 (31,8), 202 (30),,
 43 (28,2), 167 (24,6), 75 (19,1), 59 (16,4), 228 (16,4), 173 (10,9),
 213 (10,9).

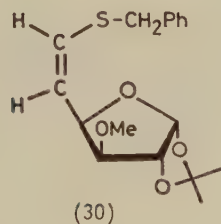
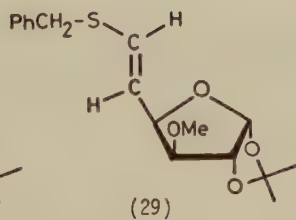
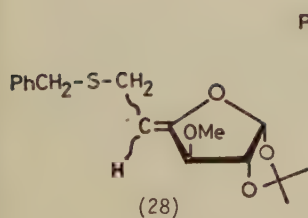
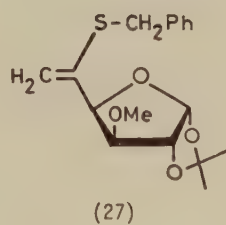
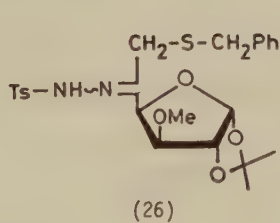
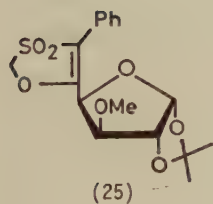
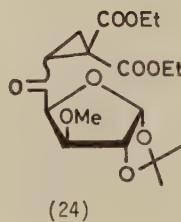
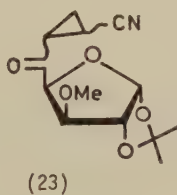
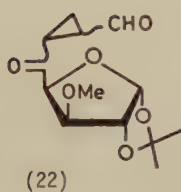
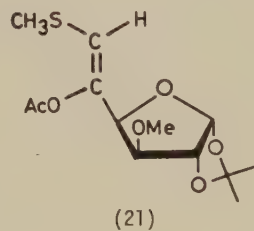
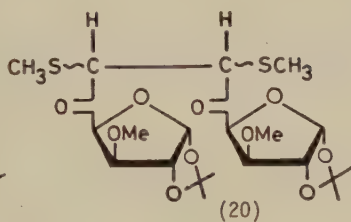
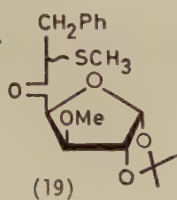
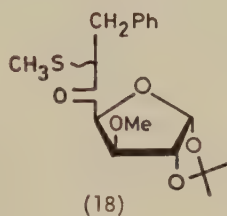
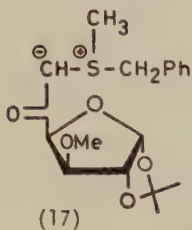
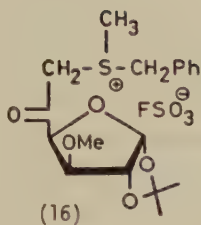
analyse : C₁₄H₂₄O₆S Calc. : C, 52,48; H, 7,55; S, 10,01%
 MM = 320,41 Trouvé : C, 52,45; H, 7,70; S, 9,87%

CHAPITRE II

REACTIVITE DU 6-S-BENZYL-1,2-O-ISOPROPYLIDÈNE-3-O-METHYL-
 α -D-XYLO-6-THIOHEXOFURANNOS-5-ULOSE.



Principaux composés du chapitre II



II.1. INTRODUCTION

Cette molécule présente à priori deux sites réactionnels intéressants: l'atome de soufre et la fonction cétonique. Nous avons testé leur réactivité face à certains de leurs réactifs classiques et avons cherché quelques applications synthétiques à ces nouveaux dérivés. Nous avons ainsi utilisé les propriétés particulières de la fonction thioéther pour former des ylides du soufre stabilisés, pratiquement inconnus jusqu'à ce jour dans la chimie des hydrates de carbone [92 - 94]. Ils se sont révélés très riches du point de vue synthétique.

La fonction cétonique, elle, nous a conduit par l'intermédiaire d'une tosyl-hydrazone, à un carbène de sucre, qui constitue aussi une originalité dans ce type de chimie.

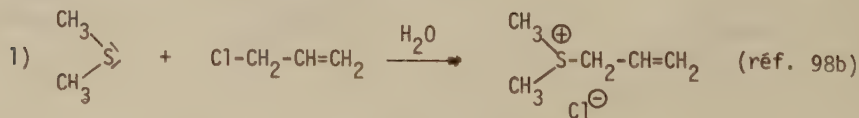
II.2. YLIDE DU SOUFRE: PREPARATION ET PROPRIETES

II.2.1. Préparations

II.2.1.1. Généralités

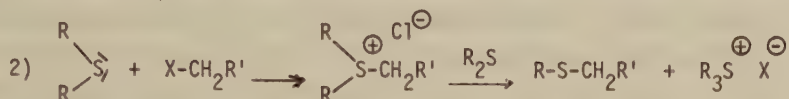
A) Sur les sels de sulfonium.

La méthode de préparation de sulfonylides la plus employée consiste à arracher un proton à un sel de sulfonium précurseur de l'ylide. Ces sels de sulfonium peuvent être obtenus par alkylation directe d'un thioéther, à l'aide d'un agent d'alkylation suffisamment électrophile tel qu'un halogénure d'allyle [95], de benzyle [96] ou encore un composé porteur d'un groupe (halogéno-méthyl) carbonyle [97,98] (équation 1)

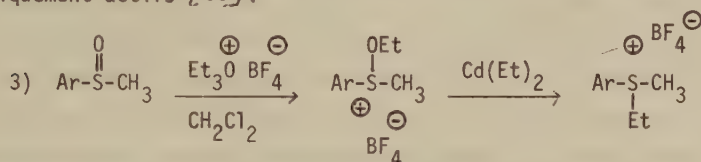


Le désavantage principal de cette méthode réside dans le fait que selon le type d'anion et selon la quantité de thioéther présents dans la solution, ceux-ci peuvent par substitution nucléophile, désalkyler le sel (équation 2).

Cette réaction parasite peut être évitée si l'on utilise un anion peu nucléophile tel que BF_4^- , par exemple, et un excès d'agent alkylant.

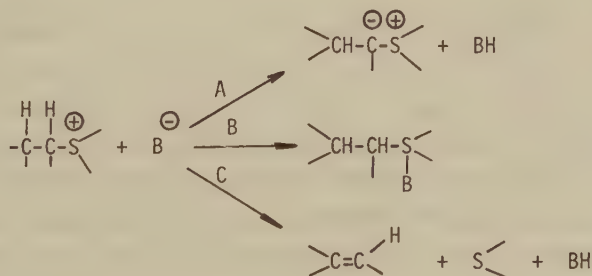


Parmi les réactifs d'alkylation, mentionnons encore les générateurs de "magic méthyle", tels que le fluoroborate de triméthylxonium et le fluorosulfonate de méthyle. Une autre approche, d'alkylation nucléophile celle-ci, consiste à additionner un organocadmien sur un sel d'alkoxysulfonium (équation 3). Cette méthode permet comme les précédentes de préparer des sels de sulfonium optiquement actifs [99].



B) Sur les ylides.

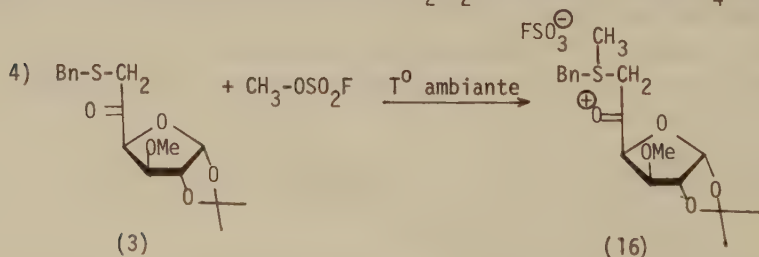
Il existe un choix relativement élevé de solvants et de bases qui permettent de générer des ylides du soufre à partir d'un sel de sulfonium préformé. Selon la base choisie un certain nombre de réactions secondaires peuvent toutefois intervenir et en abaisser considérablement le rendement. Ces réactions sont principalement de deux types: 1.) fixation de la base sur le soufre chargé positivement, donnant ainsi naissance à un σ -sulfurane [100,101] (voie B ci-dessous), et 2.) élimination E_2 conduisant à une oléfine et un thioéther (voie C).



Ces réactions secondaires, particulièrement importantes lorsqu'un organolithien tel que le n-butyllithium, le méthyllithium ou le phényllithium est utilisé pour former l'ylide, peuvent être presque totalement éliminées par l'emploi d'une base moins nucléophile telle que le t-butyllithium [102]. Une technique qui s'est révélée comme étant extrêmement efficace dans le cas des sels de sulfonium comportant un groupement carbonyle, consiste à employer des systèmes hétérophasiques de base aqueuse et d'un solvant organique tel que le benzène, le chlorure de méthylène ou encore le chloroforme [103-105].

II.2.1.2. Résultats

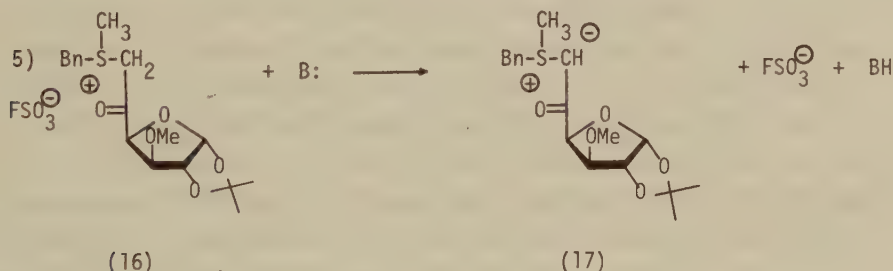
La préparation d'un sel de sulfonium par alkylation du 6-S-Benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-6-thiohexofurannos-5-ulose (3), ne devrait pas poser, a priori, de problème particulier. Dans un premier temps, nous avons choisi un halogénure d'alkyle tel que l'iodure de méthyle comme réactif et de l'éther comme solvant. Cet agent alkylant, même utilisé en excès, n'a toutefois pas donné satisfaction puisque, même après plusieurs jours de réaction seul un léger trouble est apparu dans la solution. L'inertie de ces réactifs s'est trouvée confirmée par CCM, qui nous a montré que la quasi totalité du sucre de départ était encore présente dans le mélange réactionnel. Face à ce résultat peu encourageant, nous nous sommes tournés vers un agent d'alkylation plus puissant, à savoir le fluorosulfonate de méthyle ("magic methyl") connu pour sa capacité de fournir des alkyles positifs (équation 4), et l'avons essayé dans des solvants tels que le CH_2Cl_2 , l'éther, et le CCl_4 anhydres.



Nous avons constaté que dans tous les cas il était important d'éviter un excès de réactif, si l'on voulait empêcher la formation de gommages noirâtres témoignant d'une décomposition plus ou moins prononcée du sucre. Pour plus de sécurité

nous avons donc toujours travaillé avec un léger défaut de réactif. D'une manière générale, les réactions effectuées dans du CH_2Cl_2 , dans lequel le produit de départ et le sel de sulfonium sont solubles, ont toujours donné un mélange réactionnel plus sale que celles effectuées avec le CCl_4 , solvant dans lequel le sel de sulfonium est insoluble. L'évacuation du produit du mélange réactionnel au fur et à mesure de sa formation semble donc jouer un rôle favorable sur sa pureté. Ce même phénomène a été observé avec de l'éther, dans lequel aussi, le sel de sulfonium est insoluble, et qui présente l'avantage d'être facilement éliminé par évaporation, laissant ainsi le composé sous forme d'une mousse blanchâtre qui se solidifie au cours de triturations répétées avec de l'éther. Les rendements obtenus par cette méthode peuvent être considérés comme bons puisqu'ils sont généralement supérieurs à 80%. Un inconvénient majeur de ce composé, qui rend sa manipulation délicate, réside dans sa forte hygroscopicité, se manifestant par une déliquescence rapide lorsqu'on l'abandonne à l'air ambiant.

Pour la préparation de l'ylide (équation 5), nous avons essayé plusieurs couples solvant-base dont nous ne retiendrons que ceux qui nous ont donné la meilleure satisfaction. A savoir: THF-OH^- ; MeOH-MeONa ; $\text{CHCl}_3\text{-NaOH}$ aqueux.



Dans les deux premiers cas l'inconvénient majeur provient de la difficulté d'éliminer les sels en fin de réaction. En effet, ceux-ci, après concentration de la solution et redissolution du résidu dans un solvant peu polaire tel que l'éther, précipitent sous la forme d'une masse gélatineuse difficile à filtrer. Leur extraction par de l'eau est rendue délicate par le fait que l'on risque de perdre une grande partie de l'ylide, celui-ci y étant partiellement soluble.

C'est pourquoi, bien qu'elles donnent des rendements satisfaisants de l'ordre de 60%, nous nous sommes détournés de ces techniques au profit de celle utilisée par G.B. Payne [105]. Celle-ci consiste à traiter le sel de sulfonium, dissous dans du chloroforme et en présence d'une solution aqueuse saturée en K_2CO_3 , par un léger excès (1,1 équivalent) de NaOH. L'avantage principal de cette technique vient de ce que l'ylide est peu soluble dans la solution aqueuse saturée, tandis que les sels y sont solubles. De plus le carbonate de potassium confère à la phase aqueuse une basicité suffisante pour empêcher toute réversion de l'ylide vers le sel. Du point de vue quantitatif cette technique nous a aussi donné satisfaction puisqu'elle fournit l'ylide à l'état de pureté avec un rendement de 77%.

II.2.1.3. Discussion

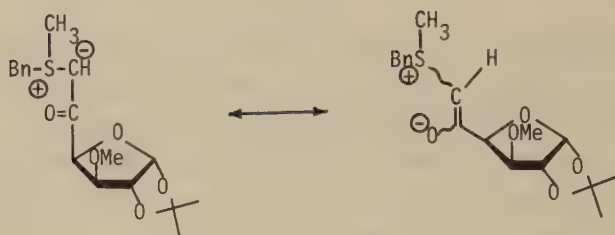
L'alkylation de notre substrat par le fluorosulfonate de méthyle crée au niveau du soufre un nouveau centre d'asymétrie se manifestant par la formation de deux sels de sulfonium diastéréoisomériques non séparables, mais nettement visibles par spectrométrie de RMN au niveau des protons H-C(1) et H-C(3) dans le $CDCl_3$, et au niveau des protons H-C(1), H-C(3), OCH_3 et SCH_3 dans le $DMSO-d_6$ (Figure 10A). L'apparition d'une charge positive sur le soufre provoque un déblindage considérable de plus de 1 ppm des hydrogènes méthyléniques situés de part et d'autre de cet atome, tandis que les autres protons ne sont que peu affectés. D'autre part, comme ces isomères se forment d'une manière générale dans des proportions à peu près égales, nous pouvons conclure à une disponibilité semblable des deux paires d'électrons non liants du soufre. Une rééquilibration, qui aurait lieu après la réaction, peut être exclue, puisque nous n'observons pas de coalescence des signaux en spectroscopie RMN, effectuée de -30 à $+80^\circ C$ dans le $CDCl_3$. Nous pouvons donc affirmer, en accord avec la littérature [106], que la barrière d'énergie pour l'inversion du soufre est suffisamment élevée pour entraîner une vitesse d'épimérisation très faible à température ambiante du sel de sulfonium (équation 6).



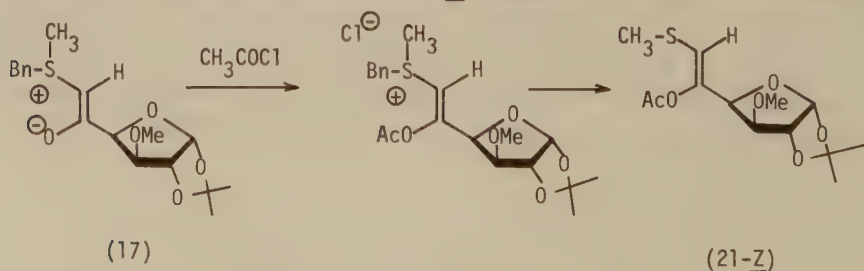
Un autre effet dû à l'introduction d'une charge positive sur le soufre est le déplacement, en spectroscopie infrarouge, de la fréquence de vibration $\nu_{C=O}$ de 25 cm^{-1} vers les valeurs plus élevées; ce phénomène peut être rapproché de celui que nous avons déjà observé avec la sulfone (5) (p. 30).

L'augmentation spectaculaire de l'acidité des hydrogènes H-C(6) a pu être démontrée par RMN. Ces protons sont rapidement échangés contre du deutérium par adjonction d'eau lourde à une solution de sel de sulfonium dans le DMSO- d_6 (Figure 10B). Rappelons que cet échange n'a pas pu être réalisé avec le thio-éther (3) dans des conditions analogues. Ce phénomène, de portée générale pour tous les composés de type sulfonium, trouve son origine dans la stabilisation de la charge négative, se développant sur le carbone situé en position α du soufre, par les orbitales d vacantes de ce dernier [97a, 107-109]. Ainsi les sels de sulfonium possèdent une acidité plus grande d'environ 2,6 unités de pKa que les sels d'ammonium de structure analogue. La contribution de ce type de délocalisation à l'hybride de résonance est toutefois nettement moins importante lorsque le carbone ylidique porte simultanément un groupement accepteur d'électrons comme par exemple un carbonyle ou un cyano. Il a en effet été montré que l'effet de ces substituants sur l'acidité d'un sel de sulfonium est plus grand que celui du groupement sulfonium.

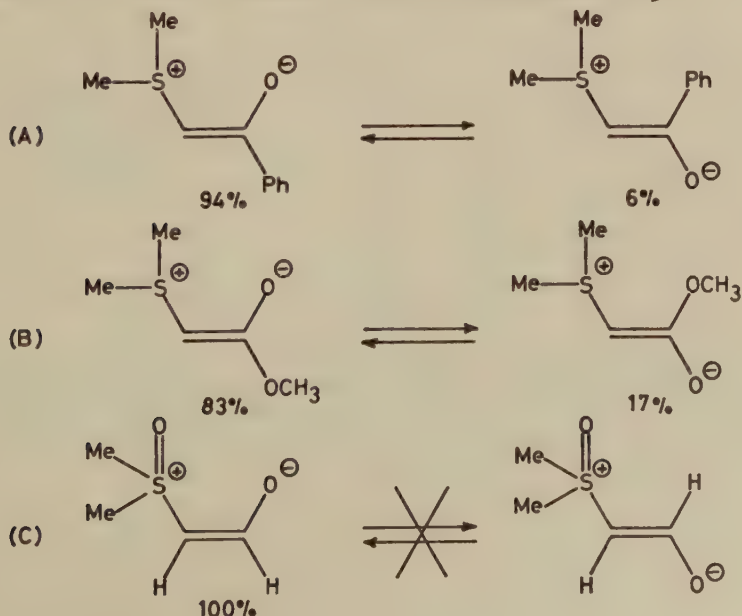
La délocalisation de la charge négative du carbanion dans le carbonyle voisin est nettement visible en spectroscopie infrarouge. En effet, la fréquence de vibration de cette fonction, qui est située à 1725 cm^{-1} pour le sel de sulfonium, passe à 1535 cm^{-1} dans le cas de l'ylide, ce qui démontre bien la diminution importante du caractère π de la liaison C=O.



L'arrachement d'un proton au sel de sulfonium (16) devrait nous conduire à quatre ylides diastéréoisomères (17). Or, comme nous pouvons le voir sur la figure 11, ceci n'est pas vérifié puisque des quatre isomères attendus nous n'en obtenons que deux. Il semble donc que, pour une raison que nous allons nous efforcer d'établir, nous n'avons pas créé en C(6) un nouveau centre d'asymétrie. Ceci peut être expliqué par le fait que la charge négative nouvellement formée sur ce carbone peut se délocaliser dans le carbonyle voisin, conduisant ainsi à une molécule possédant la structure d'un énolate. L'examen des spectres de RMN de l'ylide (17) dans le CDCl_3 , CCl_4 et DMSO-d_6 nous apprend que dans tous ces solvants les protons H-C(4) et H-C(6) des deux isomères observés de l'ylide possèdent le même déplacement chimique, ce qui nous permet d'exclure l'hypothèse qu'il s'agit là des deux isomères géométriques E et Z au niveau de l'énolate. En effet, si nous étions en présence de deux isomères géométriques, il est probable que leurs spectres de RMN différeraient d'abord au niveau de H-C(6) et sans doute aussi de H-C(4), étant entendu que le passage de Z à E, ou inversement, provoquerait une légère modification de l'équilibre conformationnel au niveau de la liaison $\text{C}_4\text{-C}_5$. L'existence d'un seul isomère géométrique de l'ylide a pu être confirmée grâce à son acétylation par CH_3COCl qui conduit, après désalkylation du sel de sulfonium intermédiaire, à l'acétate d'énol (21) de configuration Z (équation 7) (voir II.2.2.3.B).

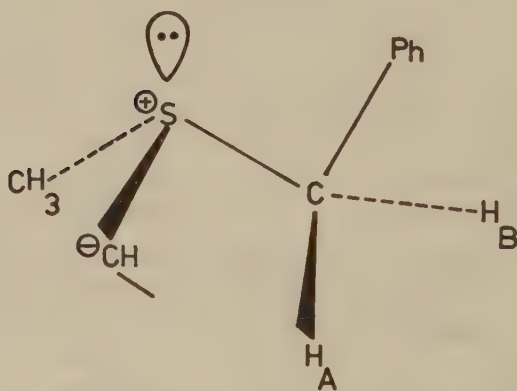


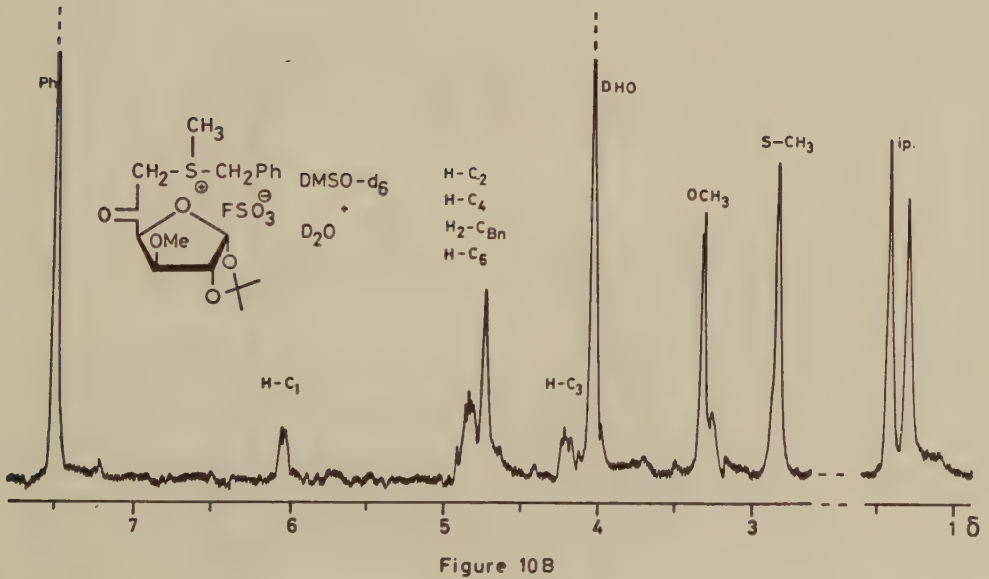
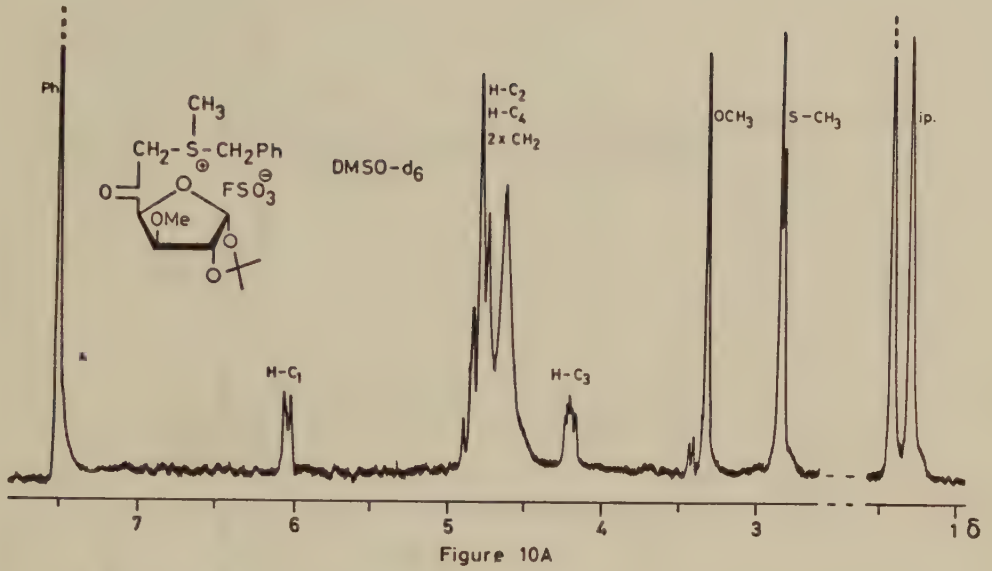
L'obtention exclusive de l'isomère Z et non pas de E peut être due à des interactions stériques défavorables entre les groupements volumineux benzyl-méthyl-sulfonium et glucidique de ce dernier. D'autre part, l'augmentation de la délocalisation de la charge négative dans le groupement carbonyle voisin, dont l'importance peut être estimée d'après la fréquence de vibration $C=O$, a pour effet d'accroître l'énergie d'activation de l'intertransformation entre les deux isomères (E $\rightleftharpoons$ Z), puisque dans ce cas le caractère π de la liaison C_5-C_6 est plus élevé. (Rappelons que la rotation autour d'une liaison π requiert une énergie de 40-60 Kcal/mole). Ceci peut être illustré par l'exemple du diméthylsulfonium phénacylide (A) ($\nu_{C=O} = 1520 \text{ cm}^{-1}$) [97a] qui ne présente qu'un seul signal méthine et S-méthyle en RMN, à des températures comprises entre -30 et $+100^\circ \text{C}$ [110]. Cette invariance du spectre de RMN avec la température peut sans doute être associée à une énergie d'activation élevée entre les deux isomères Z et E du phénacylide. Toutefois, la présence d'une faible proportion de la forme E (6%) a pu être démontrée par des expériences de méthylation. La diminution de la délocalisation de la charge négative dans le carbonyle, donc de la densité de charge située sur l'oxygène de ce dernier, a par contre pour effet d'abaisser la barrière d'inversion des deux énolates. C'est ainsi qu'à -45°C les deux isomères géométriques Z et E (83 et 17% respectivement) de l'ylide (B) sont décelables par RMN [111]. Dans l'ylide fortement délocalisé (C), la barrière d'inversion est rehaussée de telle manière que même à $+70^\circ \text{C}$ seul l'isomère Z (100%) est observable [112].



La charge négative de notre ylides (17), étant à l'image du diméthylsulfonium phénacylide fortement délocalisée dans le carbonyle ($\nu_{C=O} = 1535 \text{ cm}^{-1}$), la barrière d'inversion entre les deux isomères Z et E sera par conséquent suffisamment élevée pour qu'il ne puisse pas y avoir de conversion, dans les conditions expérimentales habituelles, de l'isomère Z en E. Ceci est confirmé par les spectres de RMN de l'ylide (17) qui, effectués dans le CDCl_3 , sont invariants entre -25 et $+65^\circ \text{ C}$. Chauffé à une température supérieure dans le DMSO-d_6 , l'ylide subit un réarrangement de type Stevens. En conséquence, il semble que nous sommes en présence de deux diastéréoisomères au niveau du soufre de l'ylide (17), et d'un seul isomère géométrique, Z, de l'énolate.

Dans le cas des ylides stabilisés, l'atome de soufre possède une structure pyramidale [113,114] telle que nous l'avons représentée ci-dessous. Cette affirmation est justifiée par le fait que les protons benzyliques apparaissent comme un système AB sur les spectres de RMN (figure 11), ce qui implique un environnement asymétrique de l'atome de soufre.





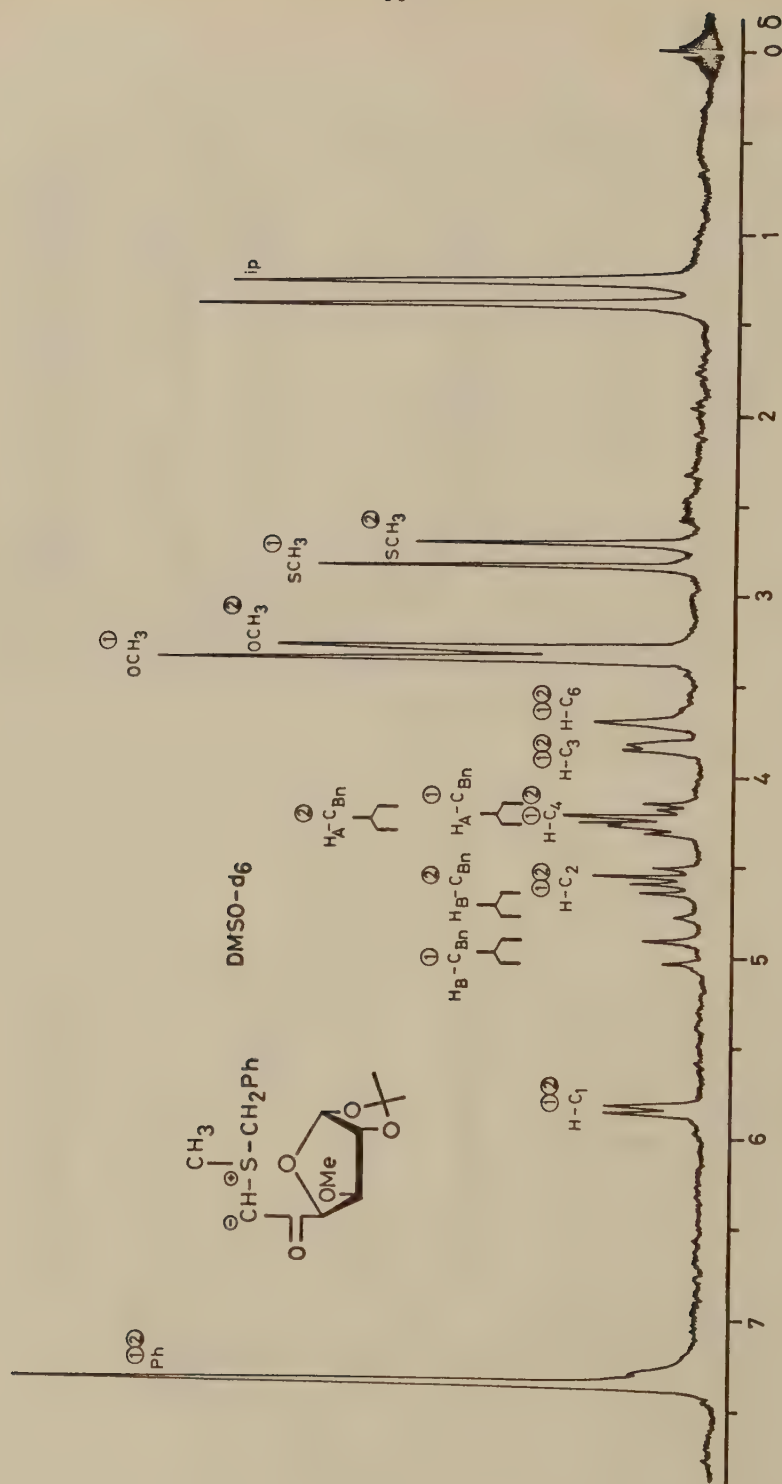
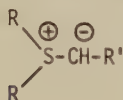


Figure 11

II.2.2. Propriétés

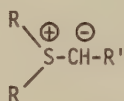
II.2.2.1. Généralités

Les ylides du soufre, comme ceux du phosphore, peuvent être classés en ylides stabilisés (structure II) et non-stabilisés (structure I), selon que le carbone ylidique porte ou ne porte pas un groupement électroattracteur.



R = Phényle, alkyle
R' = H, alkyle

[I]



R = Phényle, alkyle R' = C=O, -CN
-COOR, -CONH₂

[II]

Fondamentalement ces deux types de molécules possèdent les mêmes propriétés chimiques: ce sont des agents alkylidénants nucléophiles. De ce point de vue, il est intéressant de les comparer aux carbènes qui sont des agents habituellement électrophiles de transfert d'alkylidènes. Ces derniers ne réagiront donc que très difficilement avec des accepteurs de Michael, appauvris en électrons, tandis que les premiers feront preuve d'une grande affinité pour ce type de substrat.



(A=B peut être une cétone, un aldéhyde ou une oléfine)

Les ylides stabilisés se distinguent des non-stabilisés par leur plus grande inertie chimique qui permet, dans la plupart des cas, de les isoler. L'introduction d'un second groupement attracteur sur le carbone ylidique conduit à une absence totale de réactivité, et permet un stockage illimité de la molécule. La différence de comportement entre ces deux types d'ylides est particulièrement frappante dans le cas des époxydations avec les carbonyles. Le

mécanisme généralement admis pour ce type de réaction (figure 12-1) est une addition nucléophile du carbanion sur le carbone du carbonyle, conduisant à une bêtaine intermédiaire (A), suivie d'une substitution nucléophile intramoléculaire, qui fournit l'époxyde (B) et une molécule de thioéther.

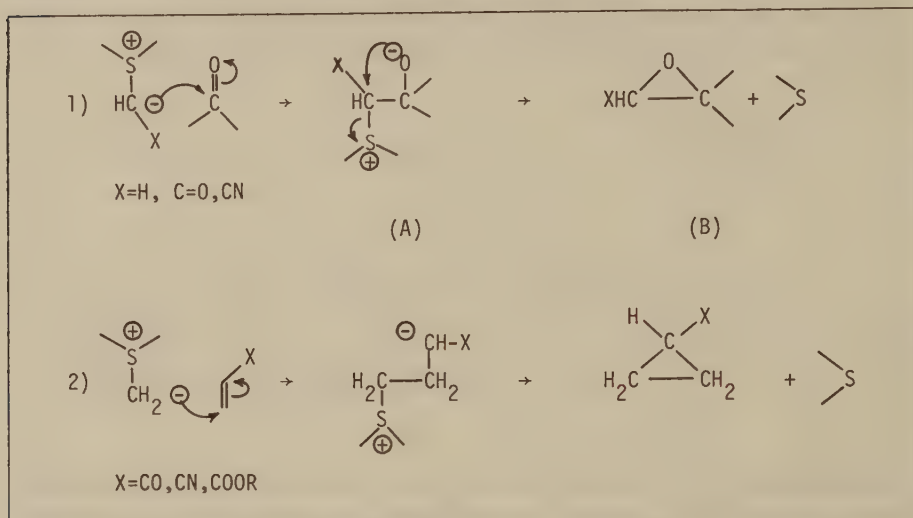
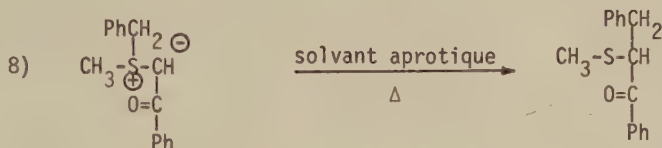


Figure 12

Dans le cas des ylides non-stabilisés ($X=H$), la formation de la bêtaine est irréversible [115-117], tandis qu'avec les ylides stabilisés ($X=CO, CN$) il y a possibilité de réversion de la bêtaine vers les produits de départ [118].

La cyclopropanation se fait facilement avec les deux types d'ylides. L'évacuation des électrons du récepteur de Michael par un groupement attracteur augmente sa réactivité face aux ylides, fait qui suggère, d'une manière analogue aux carbonyles, que la réaction passe par un intermédiaire anionique qui se trouve stabilisé par le groupement attracteur placé sur le récepteur (figure 12-2). Ce type de carbanion se cyclise alors aisément en cyclopropane [119].

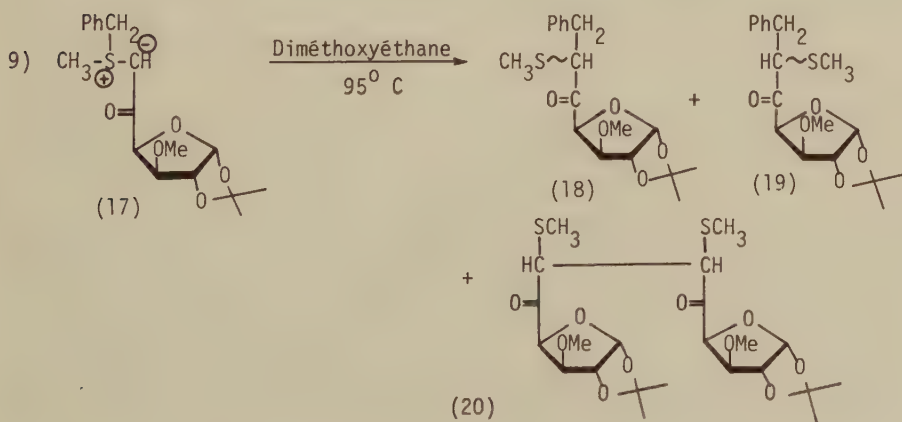
Le cas des ylides possédant un reste benzyle fixé sur le soufre est intéressant. En effet, lorsque ces molécules sont chauffées dans un solvant aprotique, le groupement benzyle subit un déplacement 1,2 en direction du carbone ylidique (équation 8), selon un réarrangement de type Stevens.



II.2.2.2. Résultats

A) Réarrangement

Ce réarrangement, qui est effectué à chaud dans le diméthoxyéthane parfaitement anhydre, ne pose pas de problème puisqu'il a lieu avec un rendement total de 81,7%, fournissant, après purification, les deux sucres (18) et (19), épimères au niveau du carbone C₆ et un dimère de sucre (20) avec des rendements respectifs de 39, 40 et 2,7% (équation 9).

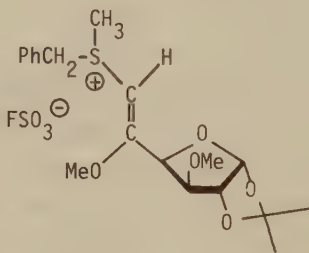


B) Comportement de l'ylide face à des réactifs électrophiles

Nous avons choisi des réactifs électrophiles tels que le brome, le fluorosulfonate de méthyle et le chlorure d'acétyl que nous avons opposés à l'ylide en milieu anhydre.

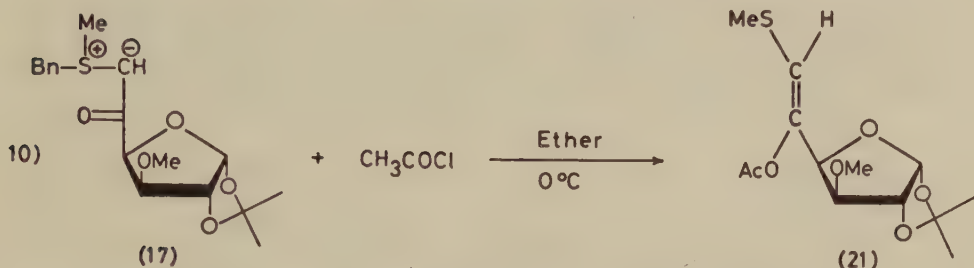
Lorsqu'on ajoute à une solution d'ylide dans le CCl_4 , refroidie à 0°C , un équivalent de Br_2 , ce dernier est immédiatement consommé (décoloration de la solution). Il apparaît alors progressivement un précipité jaune, qui se décompose dans l'intervalle de quelques minutes, lorsqu'on essaye de l'isoler, avec dégagement de fumées blanches suffocantes.

Opposé au fluorosulfonate de méthyle, l'ylide forme rapidement un précipité pâteux dans l'éther. Nous avons traité ce précipité de la même manière que le sel de sulfonium (16). Les spectres de RMN, que nous avons effectués dans le CDCl_3 et le CD_3OD sont malheureusement difficilement interprétables, et tous les essais de purification ayant échoué, nous avons délaissé cette réaction. Toutefois, l'examen du spectre infrarouge effectué sur ce produit permet d'avancer une hypothèse quant à sa structure. En effet, ce spectre montre qu'il ne peut s'agir en aucun cas de l'ylide de départ, ou encore d'un sel de sulfonium méthylé sur le carbone ylidique, puisque les fréquences de vibration du carbonyle correspondant à ces deux structures, à savoir 1535 et 1725 cm^{-1} respectivement, sont absentes. Une bande intense, située à 1620 cm^{-1} , plaide en faveur d'une structure énol-éther telle que nous l'avons représentée ci-dessous :



Nous verrons plus loin un cas semblable avec lequel nous avons néanmoins obtenu plus de succès (chap. III).

L'ylide, dissous dans l'éther anhydre et traité par des quantités variables de chlorure d'acétyle à 0° C fournit dans tous les cas le composé (21) sous



la forme d'un seul isomère géométrique avec un rendement de 82,6% (équation 10). La structure d'énol-ester de ce composé est confirmée, par le RMN-¹³C, que nous décrivons ci-dessous.

RMN-¹³C de (21) (CDCl₃)

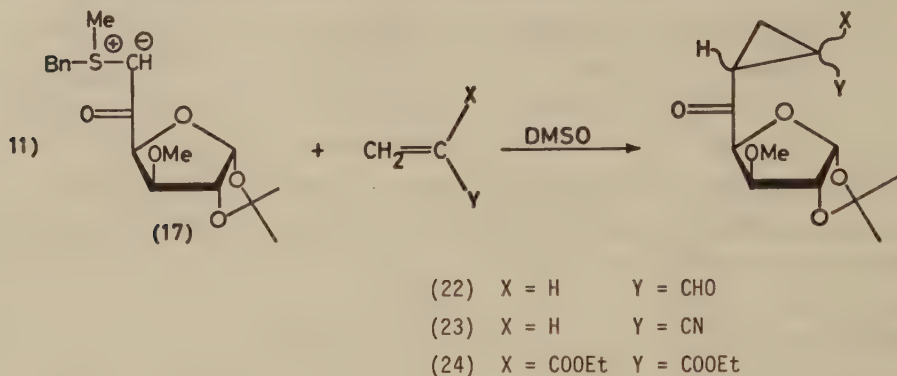
16,717	SCH ₃
20,408 et 26,205	CH ₃ -isoprop.
26,801	CH ₃ -acétyle
58,298	OCH ₃
78,925	C ₃
82,095	C ₂
83,871	C ₄
104,427	C ₁
111,761	C-isoprop.
117,800	C ₆
139,329	C ₅
167,362	CO-ester

L'apparition du CO de l'acétyle à $\delta = 167,362$ ppm exclut le composé qui résulterait d'une C-alkylation de l'ylide, puisque dans ce cas, le CO de nature cétonique devrait être plus déblindé de 20 à 40 ppm.

Un autre argument en faveur de cette structure est fourni par l'IR, qui présente une vibration carbonyle à 1760 cm^{-1} , caractéristique des esters.

C) Réaction avec des systèmes à liaison π activée.

Dans un premier temps, nous avons fait réagir l'ylide avec des oléfines activées telles que l'acroléine, l'acrylonitrile et le méthylène malonate de diéthyle (équation 11). Dans les trois cas nous avons utilisé le DMSO anhydre comme solvant et avons travaillé à température ambiante.



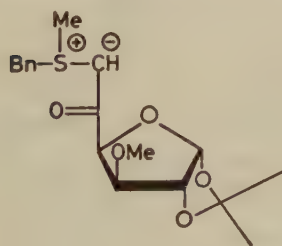
Opposé à un fort excès d'acroléine dans le DMSO, l'ylide conduit avec un rendement de 50% à un mélange (60-40%) de deux cyclopropanes diastéréo-isomériques qui n'ont pas été séparés. Nous avons essayé d'autres solvants tels que l'acétone et le tétrachlorure de carbone, mais les résultats se sont avérés moins satisfaisants.

En présence d'acrylonitrile seul un diastéréoisomère détectable a pu être isolé du milieu réactionnel, et ce avec un rendement de 26%.

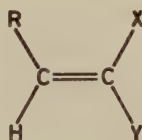
Avec le méthylène-malonate de diéthyle nous avons par contre obtenu à nouveau deux diastéréoisomères dans des proportions de 70-30% et avec un rendement total de 43%. Dans ce cas, nous avons pu isoler l'un des deux à l'état de pureté, et en dégager les caractéristiques spectroscopiques. Cette réaction a été plus délicate à effectuer à cause de la très forte tendance du réactif à la polymérisation, et ce polymère, une fois formé, est très difficile à séparer au cours des purifications. Pour cette raison, nous n'avons utilisé ce réactif qu'en quantités équimolaires avec l'ylide.

Au cours de ces cyclopropanations l'utilisation du DMSO comme solvant a toujours donné les meilleurs résultats, sans doute parce qu'il exerce une influence déstabilisatrice sur l'ylide, augmentant ainsi sa réactivité, et favorise l'état de transition où la distribution de la charge négative est plus marquée que dans les réactifs. Un certain nombre de récepteurs de Michael, que nous avons représentés ci-dessous, n'ont pas réagi avec l'ylide ou n'ont donné qu'un rendement très faible:

Avec le maléate de diéthyle dans le diméthoxyéthane, nous n'avons pas obtenu de réaction après plusieurs jours. Par chauffage de la solution, l'ylide a subi le réarrangement de type Stevens dont nous avons parlé ci-dessus. Nous avons pu observer le même phénomène avec le crotonate d'éthyle, le benzylidène-malonate de diéthyle et un sucre insaturé de type cyanoéthylénique préparé dans notre laboratoire [120]. La réaction de l'ylide avec le crotonal-déhyde fournit un mélange de cyclopropanes isomères avec un rendement de 14% seulement. Tous ces substrats portent en C(3) un substituant alkyle, connu pour gêner considérablement le déroulement normal de la réaction [105].



+



R = COOEt

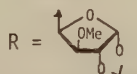
X = COOEt Y = H

R = CH₃

X = COOEt Y = H

R = Ph

X = COOEt Y = COOEt



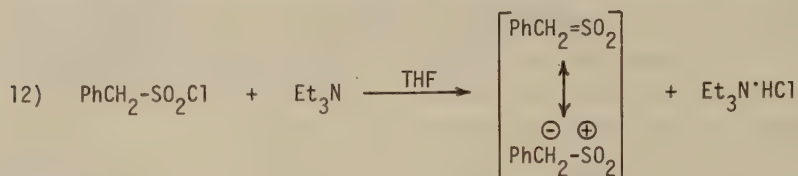
R =

X = CN Y = H

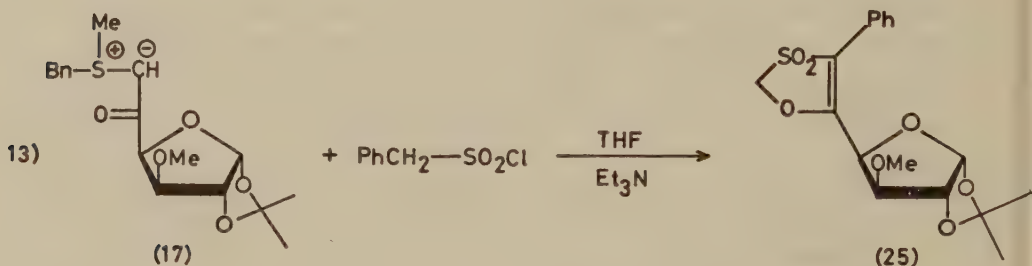
R = CH₃

X = CHO Y = H (η=14%)

Les sulfènes [121], dont nous avons représenté la structure ci-dessous, présentent un autre cas de liaison π activée. Ils sont générés "in situ" en présence d'une amine tertiaire [122] (équation 12).



Nous avons donc fait réagir une solution de l'ylide, en présence de deux équivalents de triéthylamine, dans du THF avec un équivalent de chlorure d' α -toluène sulfonyle, ajouté goutte à goutte à température ambiante, et avons obtenu, après purification, l'hétérocycle exotique (25) avec un rendement de 40,3% (équation 13).



II.2.2.3. Discussion

A) Réarrangement de l'ylide

Les ylides portant un groupement benzylique sur leur atome de soufre subissent en milieu aprotique un réarrangement de type Stevens, qui se traduit par un glissement 1,2 du benzyle sur le carbanion voisin. Le mécanisme généralement admis comme diradicalaire [123, 124] est représenté sur la figure 13.

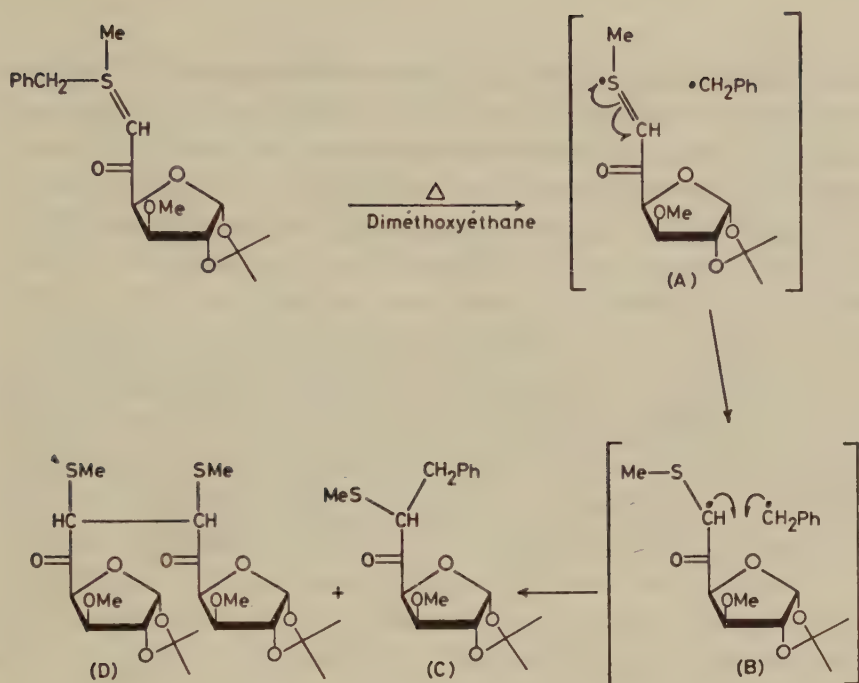


Figure 13

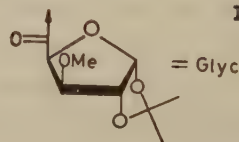
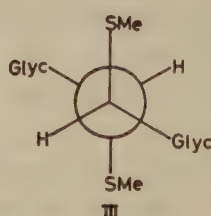
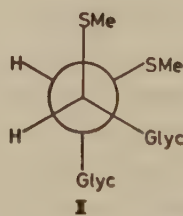
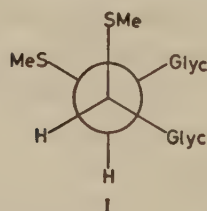
La scission homolytique de la liaison C(benzyle)-S, réalisée par voie thermique, génère le radical benzyle stable et une espèce radicalaire (A) qui se stabilise rapidement en formant le radical (B). Ces différentes espèces radicalaires peuvent alors se recombiner et fournir les composés (C) et (D). Nos résultats, en accord avec ceux de la littérature [125], indiquent que les deux espèces radicalaire (B) et benzyle restent étroitement associées au cours de la réaction, ce qui signifie qu'ils sont pris dans une cage de solvant. En effet, dans l'hypothèse contraire, nous aurions dû obtenir un pourcentage plus élevé de recombinaison des deux espèces (B), recombinaison qui n'est que de 2,8% dans notre cas.

La stéréochimie de la réaction plaide aussi en faveur de ce phénomène puisque, partant d'un mélange d'environ 1,2:0,8 d'ylides diastéréoisomériques, nous retrouvons des proportions à peu près identiques (1:1) des composés (18) et (19), indiquant une rétention de configuration relativement élevée [125], ou inversement une perte d'asymétrie dans la cage et une recombinaison sensiblement aléatoire.

La formation du dimère (20) implique qu'une faible proportion de l'espèce radicalaire (B) s'échappe de la cage et se recombine avec elle-même. La structure des radicaux étant généralement reconnue comme plane, cette recombinaison peut théoriquement fournir des composés de configuration relative érythro (S,R ou R,S) et thréo (S,S ou R,R) au niveau des carbones C(6) et C(6'). Dans notre cas nous n'avons obtenu qu'un seul isomère, dont nous avons essayé d'établir la configuration relative.

Les deux fragments radicalaires (B) de structure plane doivent chercher à atteindre, au cours de leur recombinaison, une structure à encombrement stérique minimal, ce qui est réalisé lorsque les groupements volumineux ($\text{Glyc} > \text{CH}_3\text{S} > \text{H}$) sont en position antiparallèle. La projection de Newman, selon l'axe de la liaison C(6)-C(6'), du composé de configuration thréo (figure 14) nous apprend que dans chacune des conformations I, II et III ces groupements volumineux sont en relation gauche, tandis que dans le composé de configuration érythro, il existe une conformation plaçant (conformère III) tous ces substituants en position antiparallèle, ce qui a pour effet de diminuer la compression stérique de la molécule.

Configuration érythro



Configuration thréo

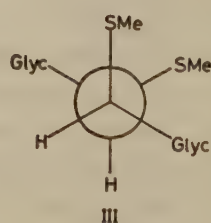
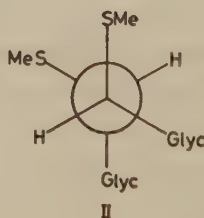
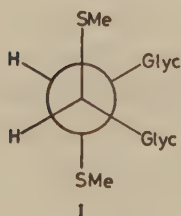


Figure 14

L'examen du spectre de RMN, effectué dans le CDCl_3 (figure 15), nous apprend que les deux protons H-C(6) et H-C(6') sont isochrones, alors que les protons des groupements méthylthio et du squelette glucidique apparaissent à des fréquences légèrement différentes. L'équivalence chimique des deux protons H-C(6) et H-C(6') implique une disposition symétrique des substituants portés par ces deux carbones, qui se trouve effectivement réalisée dans le conformation III du composé de configuration érythro. Les différences de déplacement chimique entre les autres protons de la molécule, qui sont placés eux aussi dans un environnement semblable, doivent trouver leur origine dans la configuration opposée des carbones C(6) et C(6'). Dans le tableau 9 nous avons représenté, en ppm absolus, les différences de déplacement chimique des protons de la paire de diastéréoisomères (18) et (19), et ceux des protons homologues de chaque reste glycosyle du dimère (20).

Composé	H-C(1)	H-C(2)	$\frac{ \Delta\delta }{\text{H-C(3)}}$ (ppm)	H-C(4)	OCH_3
18-19	0,04	0,05	0,03	0,38	0,01
20	0,02	0,05	0,04	0,17	0,05

Tableau 9

Ce tableau montrant une assez bonne similitude entre les différences de déplacement chimique des deux diastéréoisomères (18) et (19) et ceux des deux moitiés du dimère (20), constitue un argument en faveur de la configuration érythro de ce dernier.

Un autre argument en faveur de cette configuration est fourni par la valeur du pouvoir rotatoire de (20), qui est de $-110,8^\circ$ dans le chloroforme. Si nous comparons cette valeur à celles des deux isomères (18) et (19), qui sont de $-261,8^\circ$ et de $+79,1^\circ$ respectivement, nous constatons qu'elle est intermédiaire entre ces deux dernières. Dans l'hypothèse contraire, le composé aurait dû posséder

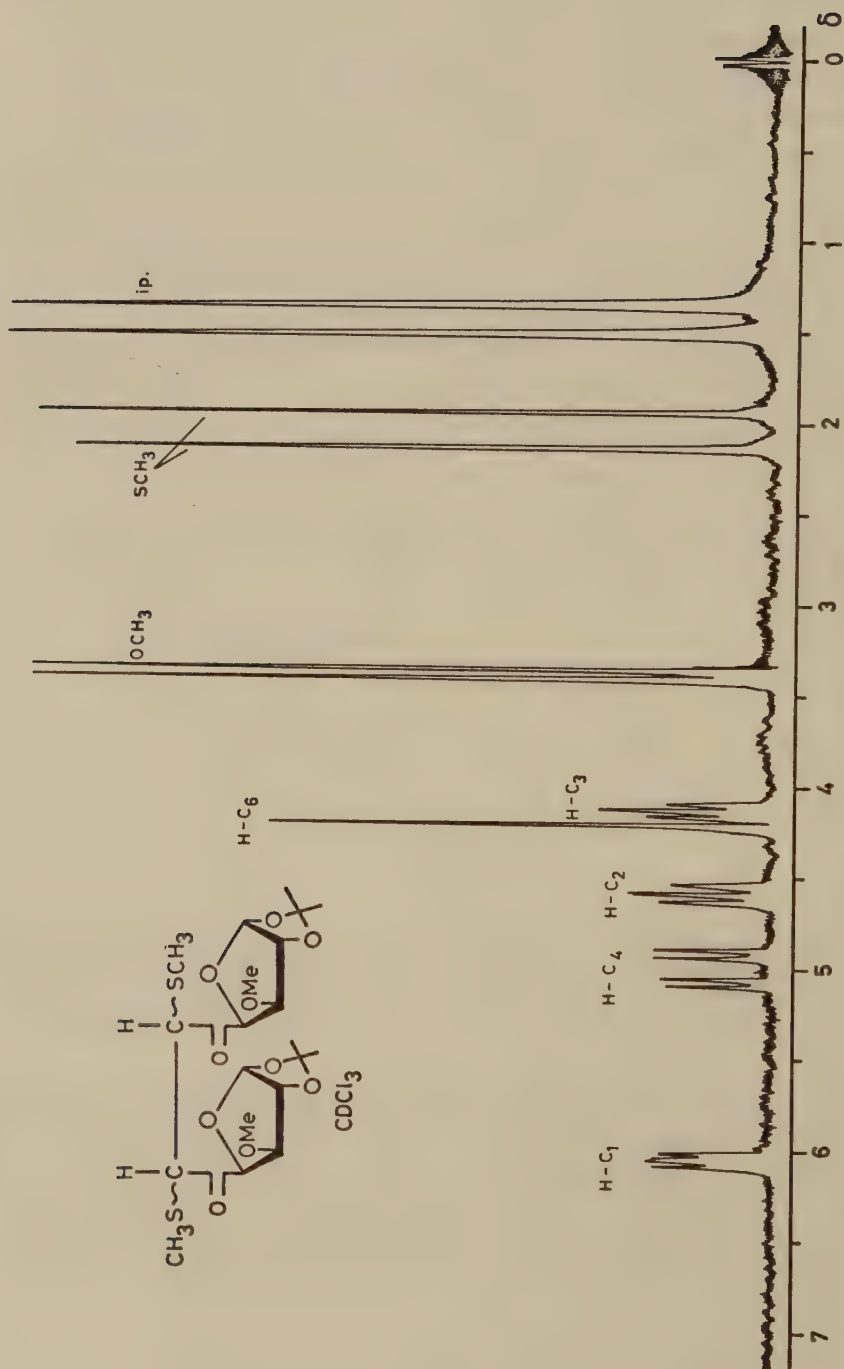


Figure 15

un pouvoir rotatoire positif ou fortement négatif, résultant des contributions positives ou négatives des deux parties du dimère de même configuration. Sur la base de ces différentes constatations, nous avons donc admis une configuration relative érythro "partiellement méso" du dimère (20) sans toutefois pouvoir lui attribuer les configurations absolues RS ou SR.

B) Comportement de l'ylide face à des réactifs électrophiles

La formation du composé (21) lors de la réaction de l'ylide avec le chlorure d'acétyl constitue un exemple de désalkylation d'un sel de sulfonium (II.2.1.1.A). Cette désalkylation s'explique par la bonne qualité nucléophile de l'anion chlorure qui attaque, après l'obtention du sel, le carbone benzylique. Cette substitution nucléophile provoque la formation d'un sulfure neutre et conduit ainsi à l'énose (21) (fig. 16).

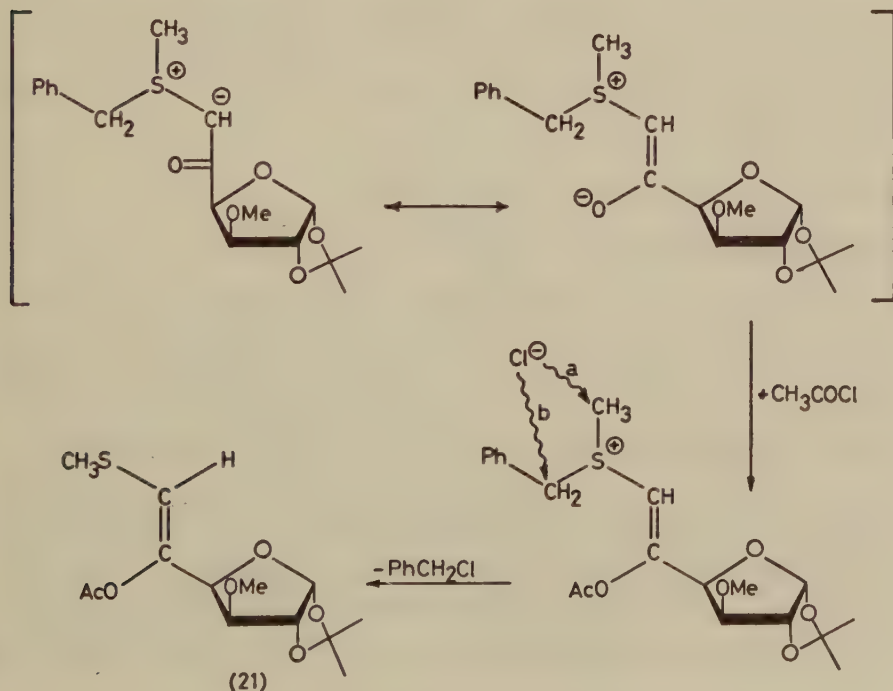


Figure 16

Le sel de sulfonium intermédiaire présente deux sites susceptibles de subir l'attaque de l'anion:

- a) Le carbone du groupement méthylique.
- b) Le carbone du reste benzylique.

Le choix de l'anion pour le deuxième site n'est pas étonnant, puisque dans ce cas la substitution nucléophile peut être assistée par le groupe phényle. Cette assistance a été attribuée au recouvrement, lors de l'état de transition, de l'orbitale de type p du carbone, siège de la substitution, avec le système π du noyau aromatique. La configuration de la double liaison étant assez difficile à établir, puisque nous n'avons obtenu qu'un seul isomère géométrique, nous avons traité ce problème dans le chapitre III en relation avec d'autres énoses, en nous basant sur les déplacements chimiques des protons $H-C_4$ et $H-C(6)$.

Conformément à nos prévisions, cette substitution a pu être évitée grâce à l'utilisation d'un anion moins nucléophile tel qu'on le rencontre avec le fluorosulfonate de méthyle. Dans ce cas, il a été possible d'obtenir un sel de sulfonium dont seuls quelques éléments de structure ont pu être établis sur la base du spectre IR.

C) Réaction avec des systèmes à liaison π activée.

Configurations relatives.

La réaction de l'ylide avec des récepteurs de Michael tels que le crotonaldéhyde, le méthylène malonate de diéthyle et l'acrylonitrile devrait fournir dans chaque cas 4 composés isomères. Or, comme nous l'avons vu dans l'exposé des résultats, nous n'en avons obtenu à chaque fois que deux, à l'exception du cyanocyclopropane (23) pour lequel seul un isomère a pu être décelé.

Le chemin réactionnel passe par un intermédiaire carbanionique qui peut avant la fermeture de cycle subir une inversion de configuration formant ainsi des cyclopropanes disubstitués en position relative cis ou trans. D'autre part, étant donné la forte délocalisation de la charge négative dans le carbonyle voisin, le carbone ylidique devenu plan aura perdu son asymétrie. Comme l'attaque

de l'ylide sur la double liaison du récepteur de Michael requiert un retour de la charge sur le carbone ylidyque, l'asymétrie y sera restaurée. Sur la base de ces considérations, nous pouvons admettre que la stéréochimie de la réaction sera définie par des interactions non liantes s'exerçant dans l'intermédiaire avant sa cyclisation. La figure 17 représente les projections de Newman selon l'axe "carbone ylidyque-carbone C(3) de l'oléfine" de ces différents intermédiaires diastéréomériques placés dans la conformation adéquate pour amener la cyclisation.

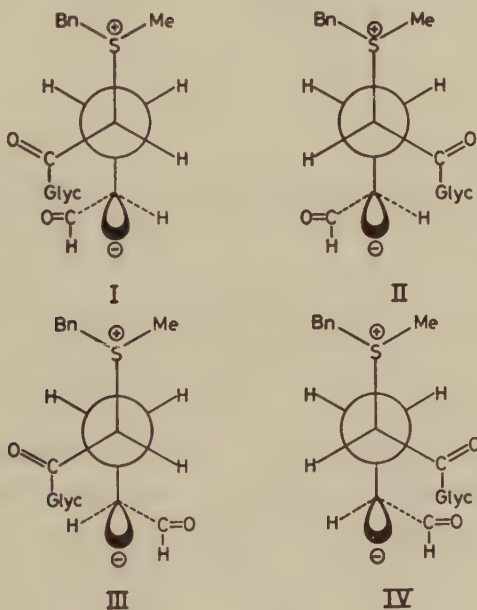
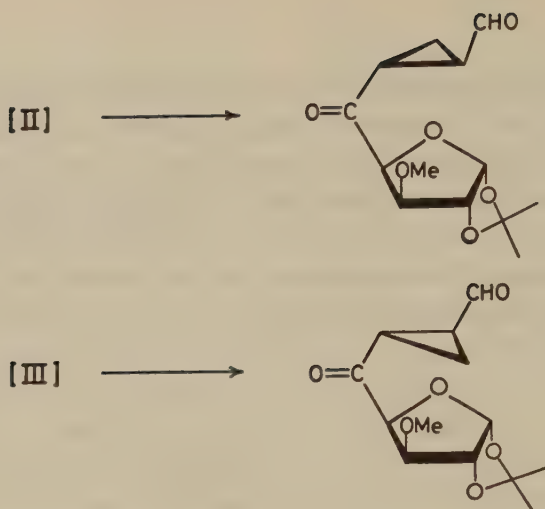


Figure 17

L'examen des modèles moléculaires nous apprend qu'il existe une interaction stérique importante entre le cycle glucidique et le groupement activateur de l'oléfine (ici le formyle), dans les diastéréoisomères [I] et [IV]. La fermeture du cycle aura donc lieu d'une manière privilégiée à partir des formes [II] et [III] avec formation des cyclopropyles portant les substituants en position trans, comme nous l'avons représenté sur la page suivante.



L'introduction d'un substituant sur le carbone C(3) de l'oléfine augmente considérablement la compression stérique de la molécule et inhibera par conséquent la cyclisation, tandis que le réarrangement de type Stevens sera favorisé. Ceci est bien illustré par le fait que lorsque ce substituant est relativement peu volumineux tel que le groupement méthyle dans le cas du crotonaldéhyde, la réaction fournit le cyclopropane, mais avec un rendement faible, tandis qu'avec des substituants plus volumineux tels que $-\text{COOEt}$; $-\text{Ph}$; (fumarate ou maléate d'éthyle, benzyldène malonate de diéthyle, énose), la réaction n'a pas lieu du tout. Le fait qu'une faible réaction ait lieu avec le crotonaldéhyde et non avec le crotonate d'éthyle peut provenir de ce que le groupement formyle est meilleur activateur que le carboxyéthyle.

Nous avons vérifié par RMN la configuration relative du composé (22), en nous rappelant que dans les cycles à 3 atomes de carbone la valeur de la constante de couplage cis est toujours plus grande ($7 \leq J \leq 12,6$ Hz) que celle de la constante de couplage trans ($4 \leq J \leq 9,6$ Hz). L'examen du tableau 10 nous apprend que les protons du cyclopropane (22) sont bien différenciés puisqu'ils apparaissent à $\delta = 3,03$; 2,4 et de 1,42 à 1,76 ppm, valeurs qui correspondent à $\text{H}-\text{C}(1')$; $\text{H}-\text{C}(2')$; $\text{H}_2-\text{C}(3')$ respectivement. L'introduction des substituants carboxyéthyle sur la position C(2') a pour effet de déblinder les protons $\text{H}-\text{C}(1')$ et $\text{H}_2-\text{C}(3')$, tandis qu'un groupement cyano exerce un effet de blindage sur ces mêmes protons,

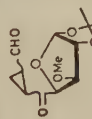
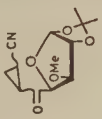
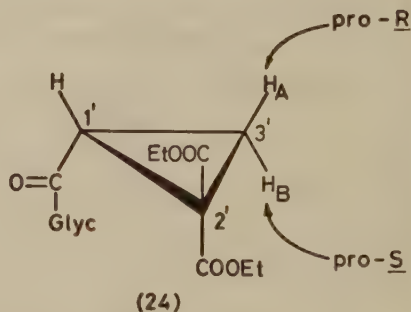
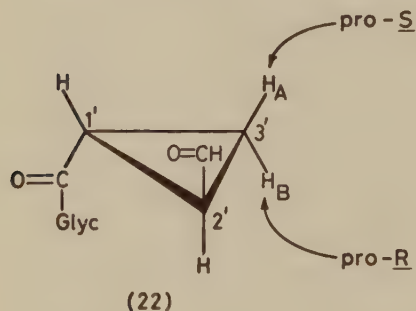
	δ (ppm)								constantes de couplage (Hz)								
	H-C(1')	H-C(2')	H-C(3')	H-C(1)	H-C(2)	H-C(3)	H-C(4)	OCH ₃	J _{1,2}	J _{3,4}	J _{1',3',A}	J _{1',3',B}	J _{1',2'}	J _{2',3',A}	J _{2',3',B}	J _{3',3',B}	J _{2',CHO}
 (22)	3,03	2,4	1,42 et 1,76	6,07	4,58	4,04	4,72	3,33	3,7	3,7	8,5	6,0	4,0	4,0	8,4	6,0	4,3
 (24)	3,37	-	1,66-1,98	6,1	4,59	4,04	4,67	3,34	3,7	3,7	8,5	7,3	-	-	-	4,0	-
 (23)	de 1,48 à 1,93			6,13	4,65	4,49	5,27	3,45	3,7	4,5	-	-	-	-	-	-	-

Tableau 10: Déplacements chimiques et constantes de couplage des sucres cyclopropaniques (22-24) dans le CDCl₃.

ce qui a pour effet de superposer leurs signaux, et rendre impossible l'interprétation du spectre.

La configuration trans du composé (22) se trouve confirmée par la constante de couplage $J_{1',2'}$ qui vaut 4 Hz. L'identification de protons prochiraux situés sur le carbone C(3') a pu être effectuée sur la base des constantes vicinales. Nous voyons ainsi que le proton $H_A-C(3')$, pro-S, est en relation cis avec le proton $H-C(1')$, puisque leur constante de couplage $J_{1',3'A}$ vaut 8,5 Hz, tandis que $J_{1',3'B}$ vaut 6 Hz. Les protons $H-C(1')$ et $H_B-C(3')$, pro-R, sont donc en relation trans.

Le composé (24) présente une situation tout à fait analogue, puisque dans ce cas aussi c'est l'hydrogène le plus blindé, à savoir le $H_A-C(3')$ qui est en relation cis avec $H-C(1')$ ($J_{1',3'A} = 8,5$ Hz), tandis que l'hydrogène le plus déblindé $H_B-C(3')$ est en relation trans avec $H-C(1')$ ($J_{1',3'B} = 7,3$ Hz). Les formules (22) et (24) ci-dessous donnent un résumé de cette situation.

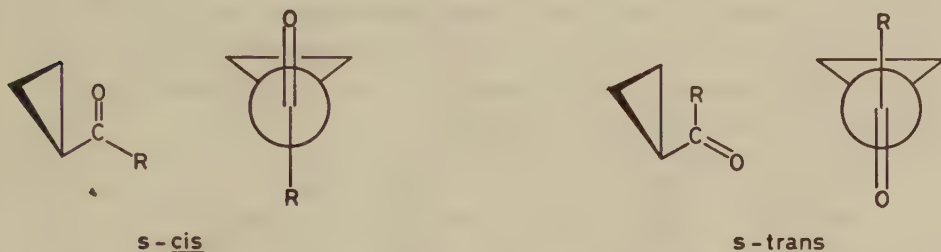


Nous n'avons pas pu résoudre la structure du cyanocyclopropane (23) car tous les protons du cycle se trouvent superposés dans le RMN ($\delta = 1,48$ à $1,93$ ppm). Nous admettons donc ici, par analogie avec le composé (22), une configuration trans des groupements cyano et glycosyle.

Conformations.

L'examen des constantes de couplage du cycle furannique nous apprend que nous sommes toujours en présence d'une conformation privilégiée 3T_2 . Les orientations relatives préférentielles des substituants par rapport au cyclopropane

sont par contre difficiles à définir. Il est généralement reconnu que les cétones α -cyclopropaniques adoptent une conformation dans laquelle le plan du carbonyle bissecte le cycle [126, 127]. A cette disposition correspondent deux conformations s-cis et s-trans telles que nous les avons représentées ci-dessous.



Comme la conformation s-cis présente davantage d'interactions liantes entre le carbonyle et le cycle que la conformation s-trans, l'équilibre conformationnel sera déplacé en faveur de la première [127, 128]. D'une manière générale ces interactions liantes sont attribuées à une conjugaison entre la fonction carbonyle et le cycle [129, 130], bien que seuls les carbocations cyclopropylméthyles manifestent des propriétés spectroscopiques et conformationnelles [131, 132] imputables sans ambiguïté à une conjugaison importante.

Dans le cas des molécules neutres la situation est nettement moins claire et il se pourrait que le cyclopropane ne constitue en fait qu'un système à haute densité électronique facilement polarisable [128].

En nous inspirant de ces diverses observations ainsi que de nos données expérimentales nous pouvons dès lors essayer d'attribuer la conformation privilégiée de nos cyclopropanes.

La conformation entre la fonction cétonique en C(5) du sucre et le cycle peut être déterminée sur la base des fréquences d'absorption en spectroscopie IR du carbonyle, celles-ci étant de 1705, 1725 et 1732 cm^{-1} pour les composés (22), (24) et (23) respectivement. L'influence de différents substituants tels que CN, CHO, COOEt sur l'absorption du carbonyle implique nécessairement le passage par le cyclopropane, qui exerce, de manière analogue à un substituant polaire situé en α d'un carbonyle, un effet maximal lorsqu'il est placé en position s-cis.

Réaction avec un sulfène.

L'attaque de l'ylide sur le sulfène généré *in situ* se déroule selon un mécanisme qui s'écarte de la voie classique que nous avons observée jusqu'à maintenant avec les récepteurs de Michael. En effet, la bêtaïne I [133] (figure 18), au lieu de se cycliser pour conduire à un thiirane dioxyde (voie a), attendu selon le mécanisme classique, subit un réarrangement conduisant à l'ylide stabilisé II (voie b). Ce dernier subira alors une prototropie par l'intermédiaire de la forme énolique III, suivie par la cyclisation en (Δ -4)-1,3-oxathiolanne-3,3-dioxyde (25) de l'énolate IV.

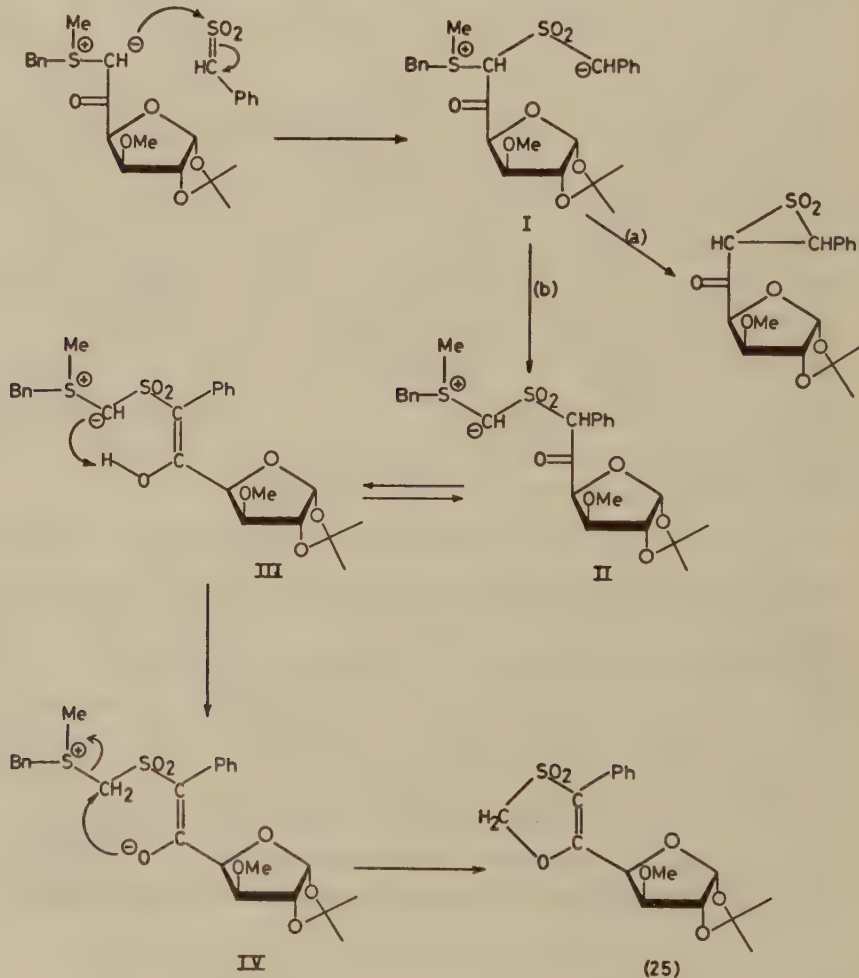


Figure 18

La structure de ce composé a été relativement délicate à établir particulièrement au niveau de l'hétérocycle dont les deux seuls protons apparaissent sur un spectre de RMN sous la forme d'un singulet à $\delta = 4,98$ (figure 19).

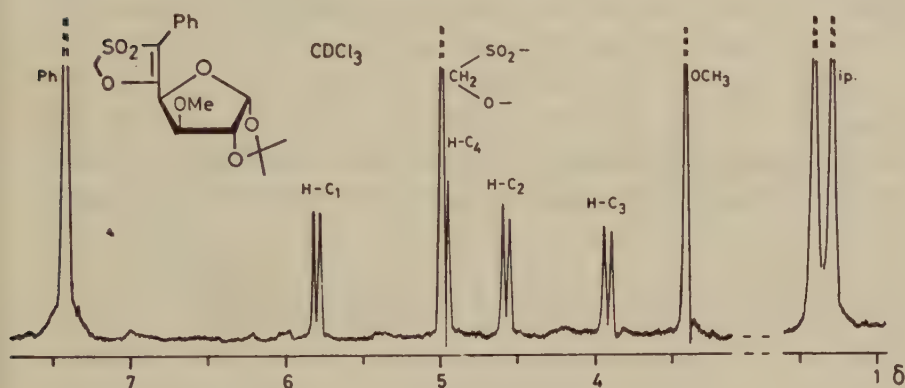


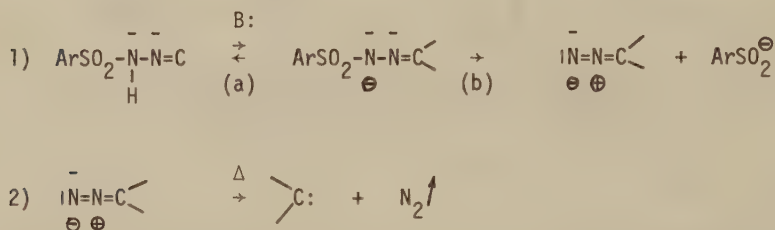
Figure 19

Ce spectre nous apprend par ailleurs que le squelette glucidique n'a subi aucune modification au cours de la réaction, et que la molécule porte un noyau aromatique dont la libre rotation est quelque peu empêchée étant donné qu'il n'apparaît pas sous la forme d'un singulet fin. Il pourrait donc s'agir d'un thiirane dioxyde obtenu selon la voie (a), qui possède la même formule brute que le composé hétérocyclique (25), et dans lequel les deux protons méthines seraient accidentellement équivalents. Le spectre IR du composé n'est toutefois pas en accord avec cette hypothèse, puisqu'il témoigne de l'absence de la fonction cétonique et de la présence d'un système conjugué. La résonance magnétique nucléaire du ¹³C confirme elle aussi la structure de l'hétérocycle (25), puisque son carbone C(2'), situé à 80,657 ppm du TMS apparaît comme triplet lorsque le spectre est effectué selon le mode "off resonance".

II.3. GENERATION D'UN CARBENE DE SUCRE

II.3.1. Introduction

Parmi les méthodes disponibles pour la formation de carbènes, celle de Bamford et Stevens [134] nous a paru particulièrement bien adaptée à notre cas, puisqu'elle utilise comme précurseur du carbène une tosylhydrazone, dont l'accès à partir d'une cétone ne devrait pas poser de problème. Cette tosylhydrazone perd, sous l'action d'une base forte, un proton (équation 1a), et l'anion ainsi formé subit, selon un processus lent déterminant de vitesse [135], un clivage moléculaire qui conduit à un composé diazo et à un arylsulfinate (équation 1b).

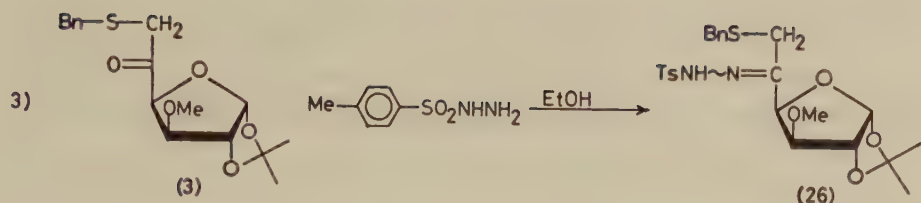


La génération du carbène peut donc être provoquée par simple chauffage de la solution (équation 2).

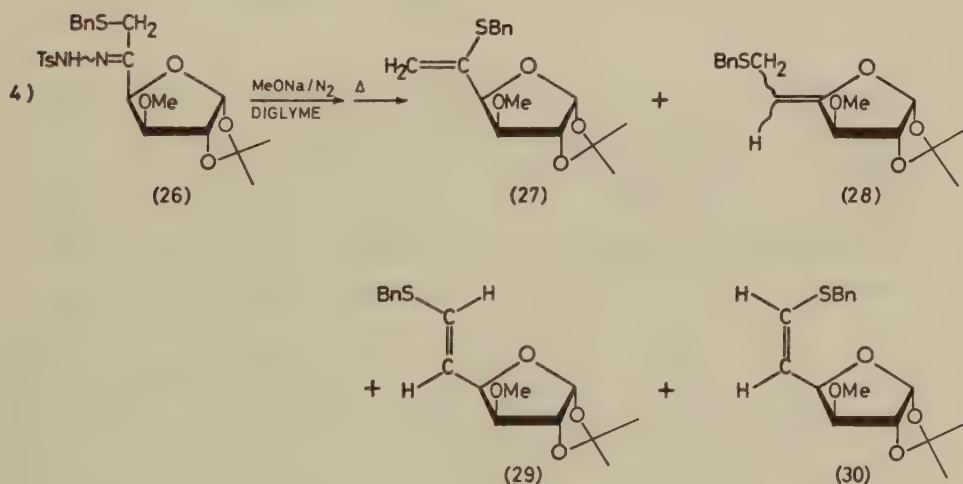
En conséquence, cette méthode devrait être facilement applicable au 6-S-Benzyl-1,2-0-isopropylidène-3-0-méthyl- α -D-xyl-6-thiohexofurannos-5-ulose (3), pour autant que la fonction cétonique de cette molécule soit suffisamment réactive.

II.3.2. Résultats

Cette réactivité a pu être rapidement établie par l'expérience, puisque la cétone (3), mise en présence d'un léger excès de tosylhydrazide (1,18 équivalents) dans l'éthanol, fournit après 3 heures de réaction (équation 3) la tosylhydrazone (26) avec un rendement de 97%, sous la forme de ses deux isomères géométriques E et Z non séparables (E/Z = 1,94 en solution chloroformique).



Cette tosylhydrazone, traitée pendant 12 heures par 1,5 équivalents de méthylate de sodium dans le diéthylèneglycoldiméthyléther, sous azote, puis plongée brusquement dans un bain préchauffé à 160°C , conduit aux composés de réarrangement carbénique (27), (28), (29) et (30) (équation 4), avec un rendement global brut de 66%, alors que les échantillons analytiques ont pu être obtenus avec un rendement global de 51%. Les groupes d'isomères de position, tous issus du réarrangement d'un même carbène intermédiaire (voir discussion plus loin), ainsi que les isomères géométriques (29) et (30) ont été obtenus à l'état de pureté à l'aide d'une chromatographie liquide sous basse pression.

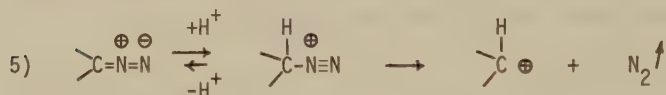


L'introduction, en concentrations variables, d'un piège à carbène tel que le cyclohexène, le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène, ou le 2,3-diméthyl-2-butène, n'a aucune répercussion sur la nature des produits obtenus. D'autre part, la décomposition du composé diazo intermédiaire a toujours lieu à 140⁰ C (dégagement d'azote).

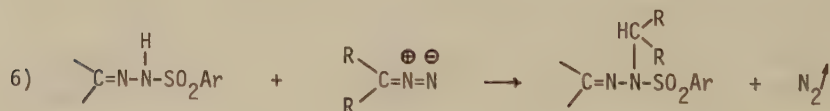
II.3.3. Discussion

A) Réactivité

Lors de la préparation d'un carbène selon la méthode de Bamford-Stevens, un certain nombre de précautions sont requises, notamment en ce qui concerne l'anhydricité du milieu et la nature du solvant. En effet, en présence d'une source de protons le composé diazo intermédiaire, qui peut être considéré comme la base conjuguée d'un sel de diazonium, conduit rapidement à la capture d'un proton et, par l'intermédiaire d'un sel de diazonium instable, fournit un carbocation (équation 5).



Par conséquent dans un solvant protique, nous serons en présence d'un mécanisme ionique [136,137]. Il est à noter que ce phénomène peut avoir lieu même dans des conditions aprotiques lorsque la concentration de la base, généralement le méthylate de sodium, est insuffisante. Dans ce cas, c'est la tosylhydrazone elle-même qui peut agir comme source de protons [138-140] (équation 6). Il est donc impérieux de travailler avec un excès de base.



Nous avons vu que notre carbène était indifférent à la présence de partenaires riches en électrons, tels que le cyclohexène, le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène et le 2,3-diméthyl-2-butène. Ceci témoigne de la très haute instabilité de cette espèce qui subit différents types de réarrangements intramoléculaires rapides avant même d'interagir avec un substrat extérieur. Sur la figure 20 nous avons représenté les proportions relatives de chaque produit de réarrangement.

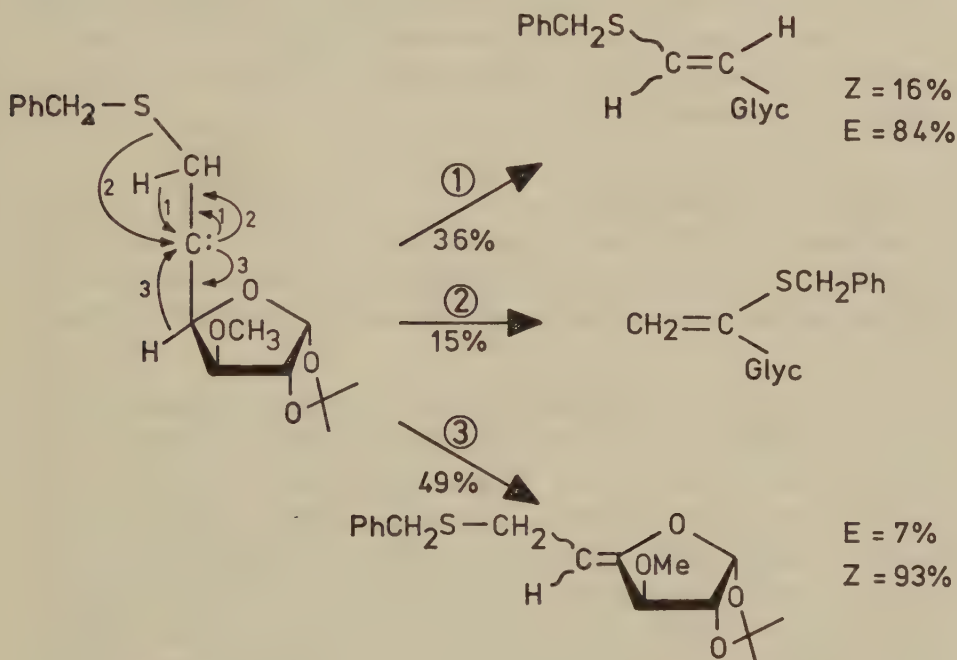


Figure 20

Cette figure indique qu'aucun des deux sites en β du carbène, à savoir les carbones C(6) ou C(4) ne semble privilégié quant à la migration de leurs substituants puisqu'il y a 51% de produits de réarrangement issus du premier, et 49% issus du second; ceci est a priori surprenant puisque chacun des trois atomes ou groupements portés par le carbone C(6) étant susceptible de migrer, celui-ci devrait apporter une contribution plus forte que le carbone C(4) à

partir duquel seul l'hydrogène migre. Nous devons donc admettre que ce dernier occupe une position privilégiée par rapport au site carbénique, à savoir qu'il se trouve sensiblement perpendiculaire au plan des orbitales sp^2 de C(5). En effet, le carbène intermédiaire étant une espèce pauvre en électrons doit adopter une conformation telle que son orbitale p soit sensiblement perpendiculaire à l'axe de la liaison C(4)-O₄ [81]. La présence au niveau de la liaison C(5)-C(6) de plusieurs conformères se répercutera donc défavorablement sur l'importance relative des migrations des substituants portés par ce centre, la somme de ces migrations excédant celle de H-C(4). Il semble donc que nous sommes ici en présence d'un contrôle de la réaction par la conformation de l'intermédiaire.

B) Configurations et conformations

La configuration de chaque énoxe a été établie sur la base des constantes de couplage $J_{5,6}$ pour les composés (29) et (30) ou sur la base des déplacements chimiques des protons H-C(6), H-C(5) et H-C(3) pour le composé (28) (tableaux 11 et 12).

Le tableau 11 nous apprend que dans l'isomère prépondérant du composé (28) les protons H₂-C(6) sont plus déblindés et les protons H-C(5) et H-C(3) plus blindés que dans l'isomère mineur. Ceci signifie que pour le premier, les protons H₂-C(6) doivent se trouver en relation cis avec l'oxygène O₄ du cycle furannique, tandis que le proton H-C(5) se trouve en relation trans avec ce dernier. Le composé prépondérant de (28) sera donc l'isomère Z. La variation du déplacement chimique de H-C(3) confirme aussi cette attribution, puisque dans l'isomère E la proximité de l'atome de soufre exerce un effet déblindant sur ce proton, ce qui n'est pas possible lorsque la configuration relative est Z. En conclusion, nous pouvons donc affirmer que (28) est composé par un isomère prépondérant de configuration Z, tandis que l'isomère mineur possède la configuration E. La configuration des composés (29) et (30) est aisément établie à l'aide des constantes de couplage vicinal $J_{5,6}$. Nous avons ainsi pu attribuer la configuration E au composé (29) ($J_{5,6} = 15,3$ Hz) et la configuration Z au composé (30) ($J_{5,6} = 9,7$ Hz).

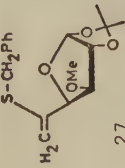
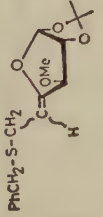
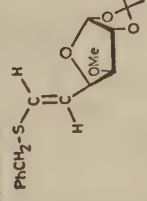
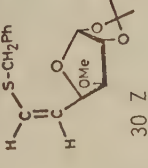
Composé	H-C ₁	H-C ₂	H-C ₃	H-C ₄	H-C ₅	H-C ₆	H ₂ -C _{benzyle}	OCH ₃	Ph
 27	5,92	4,54	3,8	4,62	-	5,16(A) 5,63(B)	3,97	3,36	7,28
 28 <u>Z</u> (<u>E</u>)	6,03 *(5,96)	4,49 -	4,03 *(4,21)	- -	4,68 *(5,19)	3,23 *(3,07)	3,71 -	3,32 *(3,22)	7,1-7,4 -
 29 <u>E</u>	5,87	4,55	3,56	4,59	5,67	6,43	3,93	3,32	7,15-7,42
 30 <u>Z</u>	5,88	4,55	3,66	4,97	5,68	6,2	3,89	3,33	7,3

Tableau 11 : Déplacements chimiques en δ des énoles (27-30) dans le CDC1₃.* Les valeurs entre parenthèses représentent l'isomère E.

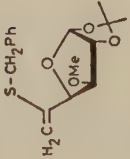
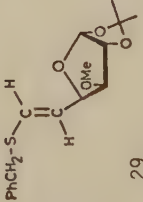
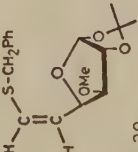
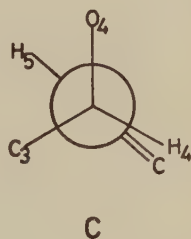
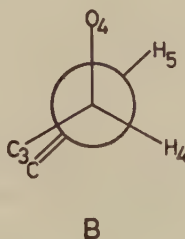
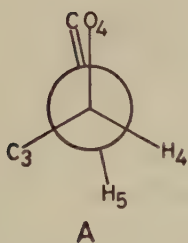
	$J_{1,2}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{4,6}$ cisoté	$J_{4,6}$ transoté
 27	3,7	3,3	-	-	1,7	1,3
 29	3,8	3,2	7,6	15,3	~0,5	-
 30	3,8	3,3	7,5	9,7	-	1

Tableau 12 : Valeurs des constantes de couplage, en Hz, des énoles (27), (29) et (30) dans 1e CDC1₃.

Quant aux conformations, nous voyons que le cycle furannique conserve toujours sa forme privilégiée 3T_2 , puisque $J_{1,2} \approx J_{3,4}$ et $J_{2,3} \leq 0,5$ Hz.

La conformation privilégiée de la double liaison des composés (29) et (30) par rapport au sucre peut être déterminée à l'aide de leur constante de couplage vicinal $J_{4,5}$ et des déplacements chimiques des protons H-C(4) et H-C(6) [79]. Nous savons qu'une double liaison cherchera, dans la mesure de ses moyens, à éclipsier un des substituants du carbone adjacent [141], ce qui nous permet d'envisager les trois types de conformères A, B et C ci-dessous.



En considérant le modèle moléculaire du composé (30), de configuration Z, nous voyons immédiatement que le conformère B peut être exclu à cause d'une forte interaction stérique entre les groupements benzylthio, fixé sur le carbone C(6), et 3-O-méthyle du cycle furannique. Les populations relatives des conformères A et C peuvent être établies d'après la relation:

$${}^3J_{\text{obs}} = C \cdot {}^3J_C + (1-C) \cdot {}^3J_A$$

donc $7,5 = C \cdot 9,22 + (1-C) \cdot 1,84$

$$C = 0,77$$

Nous voyons que les 77% de la population de (30) se trouvent dans la conformation C, à savoir la double liaison éclipsant la liaison $H_4-C(4)$.

Le même calcul effectué avec le composé (29) de configuration $\underline{E}$, nous montre que dans ce cas aussi la conformation privilégiée de la molécule est celle dans laquelle la double liaison éclipse la liaison $H_4-C(4)$ (78% de C). Ce résultat se trouve confirmé lorsqu'on utilise la relation de Barfield, Spear et Sternhell, qui permet de calculer les populations des conformères d'une molécule d'après la valeur de la constante de couplage allylique (voir ci-dessous). En effet, l'application de cette relation à notre cas montre que la population de C représente les 95% de la population totale des conformères de la molécule. Ceci est du reste en accord avec la règle [81] selon laquelle lorsqu'un alcène $\underline{E}$ de ce type possède un groupement donneur d'électrons, la conformation privilégiée est celle dans laquelle l'hydrogène allylique et l'hydrogène vinylique voisin ont une disposition antiparallèle. Il est d'autre part intéressant de comparer l'effet de l'inversion de la configuration de la double liaison ((29) $\rightarrow$ (30)) sur les déplacements chimiques des protons H-C(6), H-C(4) et H-C(3). Dans le composé (29) de configuration $\underline{E}$ le proton H-C(6), étant statistiquement plus près des oxygènes O_4 et O_3 du cycle furannique, est plus déblindé de 0,23 ppm que dans le composé (30) de configuration $\underline{Z}$. L'inverse est vrai pour les protons H-C(4) et H-C(3) qui sont plus déblindés de 0,38 et 0,1 ppm respectivement dans le cas du composé (30) que dans celui de (29). Ceci peut provenir du fait que dans (30) ces deux protons subissent l'influence du reste benzylthio, avec lequel ils sont en relation cisoïde, alors que dans le cas du composé (29) cette influence ne peut pas s'exercer.

Dans le cas du composé (27) la conformation privilégiée est plus délicate à établir du fait de l'absence de la constante $J_{4,5}$ [33]. Il est néanmoins possible d'utiliser le couplage allylique $J_{4,6}$, dont la grandeur généralement négative, est en relation avec l'angle α formé entre la perpendiculaire au plan de la double liaison et l'axe de la liaison C-H allylique [142]. La contribution maximale à la constante allylique est atteinte lorsque $\alpha = 0^\circ$ [143].

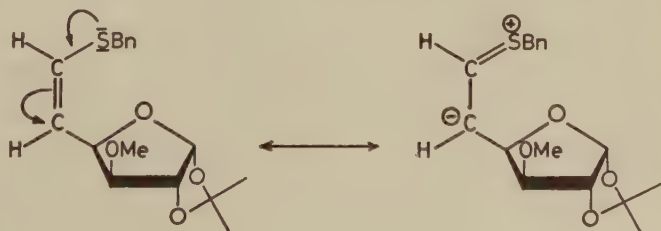


Parmi les lois de corrélation entre α et 4J allylique nous avons utilisé celle élaborée par Barfield, Spear et Sternhell en 1976 [1447]:

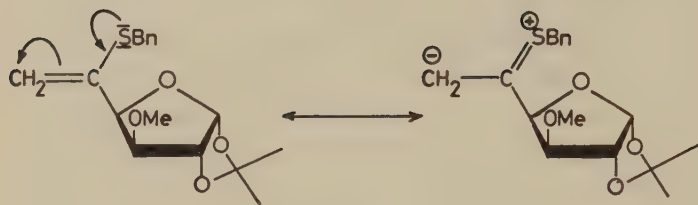
$$\begin{array}{ll} J_{4,6} \text{ (cisoïde)} & J_{\text{obs}} = -0,43^* C - 1,98^* (1-C) \\ J_{4,6} \text{ (transoïde)} & J_{\text{obs}} = -0,04^* C - 1,45 (1-C) \end{array}$$

*Valeurs obtenues sur le diagramme $J_{\text{all}} = f(\alpha)$ pour les angles correspondant aux deux conformères A et C ci-dessus.

Le résultat du calcul effectué avec la relation utilisant la valeur de $J_{\text{cisoïde}}$, ($J_{\text{obs}} = -1,7$ Hz), nous indique que les populations relatives aux conformères A et C de (27) sont respectivement de 82 et 18%. En utilisant la valeur de $J_{\text{transoïde}}$, ($J_{\text{obs}} = -1,3$ Hz), on obtient des populations de 89 et 11% pour A et C respectivement. On voit donc qu'il existe un accord acceptable entre ces relations. Si par contre on intervertit les attributions de H_A et H_B -C(6), on obtient des valeurs discordantes dont l'une est absurde (négative). Ces observations sont en accord avec le déblindage considérable du proton cisoïde H_B -C(6) par rapport au proton transoïde H_A -C(6). En effet, dans cette conformation le premier se trouve placé dans la proximité immédiate de l'oxygène furannique, ce qui n'est pas le cas du second. Il est d'autre part intéressant de noter qu'en passant de:



à :



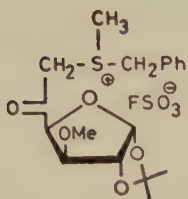
il y a inversions des rapports des deux conformères A et C.

II.4.CONCLUSION

Au cours de ce chapitre nous avons vu que le β -cétosulfure (3) était un substrat intéressant pour la préparation d'un ylides stabilisé du soufre directement fixé sur un reste glucidique. Ce type de fonctionnalisation rend possible un certain nombre de transformations chimiques de la molécule, qui permettent soit l'allongement du squelette carboné du sucre, soit la fixation sur ce dernier d'un hétérocycle ou d'un cyclopropane.

La fonction cétonique permet, quant à elle, la génération d'un carbène de sucre par l'intermédiaire d'une tosylhydrazone. Cette espèce hautement réactive conduit à des énoles exocycliques, présentant une structure de thioéther d'énol, et juxtacyclique.

II.5. PARTIE EXPERIMENTALE



Fluorosulfonate de benzyl-méthyl-(6-désoxy-1,2-0-isopropylidène-3-0-méthyl- α -D-xylo-hexofurannos-5-ulos-6-yl)-sulfonium (16).

A une solution de 500 mg (1,48 mmole) de 6-S-benzyl-1,2-0-isopropylidène-3-0-méthyl- α -D-xylo-6-thiohexofurannos-5-ulose (3) dans 5 ml d'éther parfaitement anhydre, on ajoute d'un coup à température ambiante et sous agitation 0,1 ml (1,245 mmole) de fluorosulfonate de méthyle ($\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{F}$). Après quelques minutes le sel de sulfonium, insoluble dans l'éther, commence à se déposer sur les parois du ballon sous la forme d'un gel vitrifié, et après 24 heures la réaction est considérée comme terminée. Après décantation du mélange réactionnel la phase insoluble est redissoute dans 2-3 ml de CH_2Cl_2 anhydre, reprécipitée par 5 volumes d'éther, placée pendant 1 heure au congélateur à -20°C , et décantée une nouvelle fois. Le résidu gommeux est alors trituré dans de l'éther frais (~ 5 ml), puis après une nouvelle décantation, évaporé sous vide à 30°C . Ces opérations répétées à deux ou trois reprises ont pour but d'éliminer l'excès de produit de départ qui aurait pu être coprécipité avec le sel de sulfonium. Au cours de ces triturations la masse huileuse devient de plus en plus solide. On obtient finalement après une dernière décantation et un séchage sous vide poussé à 40°C un solide amorphe blanc (486 mg - 86%, calculé sur le fluorosulfonate de méthyle) constitué par les deux diastéréoisomères du sel de sulfonium non séparables.

Rf : 0,45 (méthanol/AcOEt 2:1)

F : 62-63,2° C

$\sqrt{\alpha_D}^{26}$: -25,98° (C = 1,024 CHCl₃)

uv(EtOH) : 217 nm (ϵ =6680)

ir(pastille) : 1725 (C=O); 1495, 1455, 770, 700 (Ph); 1375, 1385 (CMe₂);
1280 cm⁻¹ (SO₂)

rmn : (CDCl₃)

isomère A (50%)

1,3 et 1,42	2xs	2x3p	CMe ₂
2,89	s	3p	SCH ₃
3,38	s	3p	OCH ₃
4,14	d	1p	H-C(3)
4,64	d	1p	H-C(2)
4,7 à 5	massif	4p	2xCH ₂
~ 4,75	-	1p	H-C(4)
6,07	d	1p	H-C(1)
7,44	sél.	5p	Ph.

isomère B (50%)

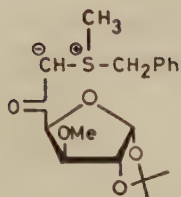
1,3 et 1,42	2xs	2x3p	CMe ₂
2,89	s	3p	SCH ₃
3,38	s	3p	OCH ₃
4,17	d	1p	H-C(3)
4,64	d	1p	H-C(2)
4,7 à 5	massif	4p	2xCH ₂
~ 4,75	-	1p	H-C(4)
6,12	d	1p	H-C(1)
7,44	sél.	5p	Ph.

J_{1,2} = 3,8 Hz

J_{3,4} = 3,2 Hz

sm : 91 (100), 138 (28,7), 65 (14,9), 43 (11,7), 82 (10,6),
 123 (6,4), 60 (6,4), 124 (6,4), 214 (5,2), 122 (3,7), 121 (3,1).
 Les pics moléculaire et M+Me sont absents.

analyse : $C_{18}H_{25}O_8S_2F$ Calc. : C, 47,78; H, 5,57; S, 14,17; F, 4,20%
 MM = 452,52 Trouvé : C, 47,70; H, 5,69; S, 14,15; F, 4,25%



Benzylméthylsulfonium-6-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-hexofurannos-5-ulosylide.
 (17).

A une solution de 500 mg (1,1 mmole) de sel de sulfonium (16) dans 5 ml de $CHCl_3$ à 0° C, on ajoute successivement et en agitant violemment 4 ml d'une solution aqueuse glacée saturée en K_2CO_3 , puis 1,1 ml (1,1 mmole) de NaOH 1N. Après $\frac{1}{2}$ heure de réaction à froid et $\frac{1}{2}$ heure à T° ambiante, la phase chloroformée est décantée, et la phase aqueuse extraite à deux reprises par 5 ml de $CHCl_3$. Les phases organiques réunies, séchées pendant une heure et demie sur K_2CO_3 , filtrées sur cellite et évaporées sous vide fournissent, après séchage sous vide poussé pendant une heure, 298 mg (77%) d'un mélange sirupeux jaune pâle formé par deux des quatre diastéréoisomères possibles (40% et 60%) de l'ylide.

Sirop

Rf : 0,53 (MeOH/AcOEt 2:1)

$[\alpha]_D^{25}$: -82,8° (C = 1,0 $CHCl_3$)

uv(EtOH) : 210 nm ($\epsilon=5020$), 274 nm ($\epsilon=7400$)

ir(film) : 1535 (C=O), 1495, 1455, 755, 700 (Ph), 1385, 1375 cm^{-1} (CMe_2).

rmn : Ces spectres sont effectués dans le $CDCl_3$, CCl_4 , $DMSO-d_6$. Dans le $CDCl_3$ les deux isomères ne sont détectables qu'au niveau du signal de $-OCH_3$, tandis que dans le CCl_4 et le $DMSO-d_6$, ils sont nettement différenciés.

(CDCl₃)

1,33 et 1,48	2xs	2x3p	CMe ₂
2,78	s	3p	SCH ₃
3,47(3,45)	2xs	3p	OCH ₃ (+isomère le moins abondant)
4,08	d	1p	H-C(3)
4,1	s	1p	H-C(6)
4,56	d	1p	H-C(2)
4,59	d	1p	H-C(4)
4,50	d	1p	H _A -Benzyle
4,73	d	1p	H _B -Benzyle
5,95	d	1p	H-C(1)
7,34	s	1p	Ph.

$$J_{1,2} = 3,7 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4} = 2,8 \text{ Hz}$$

$$J_{H_A, H_B} = 12,0 \text{ Hz}$$

(DMSO-d₆)

isomère A (60%)

1,25 et 1,37	2xs	2x3p	CMe ₂
2,83	s	3p	SCH ₃
3,35	s	3p	OCH ₃
3,68	sél.	1p	H-C(6)
3,84	d	1p	H-C(3)
4,20	d	1p	H _A -Benzyle
4,23	d	1p	H-C(4)
4,55	d	1p	H-C(2)
4,96	d	1p	H _B -Benzyle
5,83	d	1p	H-C(1)
7,35	s	5p	Ph.

isomère B (40%)

1,25 et 1,37	2xs	2x3p	CMe ₂
2,7	s	3p	SCH ₃
3,23	s	3p	OCH ₃
3,68	sél.	1p	H-C(6)
3,82	d	1p	H-C(3)

4,23	d	1p	H _A -Benzyle
4,23	d	1p	H-C(4)
4,52	d	1p	H-C(2)
4,70	d	1p	H _B -Benzyle
5,83	d	1p	H-C(1)
7,35	s	5p	Ph.

Les isomères A et B ont les mêmes constantes de couplage, à savoir:

$$J_{1,2} = 3,7 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4} = 3,3 \text{ Hz}$$

$$J_{H_A, H_B} = 11,8 \text{ Hz}$$

(CCl₄)

isomère A (60%)

1,26 et 1,42	2xs	2x3p	CMe ₂
2,85	s	3p	SCH ₃
3,40	s	3p	OCH ₃
3,84	sél.	1p	H-C(6)
3,88 à 4,0	massif	1p	H-C(3)
4,37	d	1p	H _A -Benzyle
4,37	d	1p	H-C(4)
4,42	d	1p	H-C(2)
4,93	d	1p	H _B -Benzyle
5,80	d	1p	H-C(1)
7,29	sél.	5p	Ph.

isomère B (40%)

1,26 et 1,42	2xs	2x3p	CMe ₂
2,73	s	3p	SCH ₃
3,34	s	3p	OCH ₃
3,84	sél.	1p	H-C(6)
3,88 à 4,0	massif	1p	H-C(3)
4,37	d	1p	H-C(4)

4,42	d	1p	H-C(2)
4,48	d	1p	H _A -Benzyle
4,70	d	1p	H _B -Benzyle
5,8	d	1p	H-C(1)
7,29	sél.	5p	Ph.

Les constantes de couplage sont les mêmes pour chaque isomère, à savoir:

$$J_{1,2} = 3,6 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4} = 3,4 \text{ Hz}$$

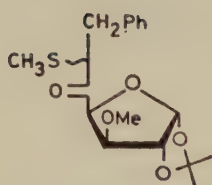
$$J_{H_A, H_B} = 12,0 \text{ Hz}$$

sm : 91 (100), 173 (76,5), 151 (58,8), 87 (52,9), 352 (14,2) (M⁺),
138 (30), 115 (25,9), 305 (24,1), 261 (23,5), 337 (7,7) (M⁺-Me).

analyse : C₁₈H₂₄O₅S Calc. : C, 61,34; H, 6,86; S, 9,1%
MM = 352,45 Trouvé : C, 61,08; H, 6,83; S, 9,25%

Réarrangement de l'ylide (17) dans le diméthoxyéthane.

Une solution de 600 mg (1,7 mmole) de l'ylide (17) dans 10 ml de diméthoxyéthane parfaitement anhydre est chauffée à 95⁰ C pendant une heure, puis agitée à T⁰ ambiante pendant 12 heures. Une CCM, effectuée dans l'hexane/AcOEt 1:1 indique que l'ylide a été entièrement consommé au profit de trois nouveaux composés isolés comme suit: après évaporation du solvant, le mélange réactionnel est soumis à une première séparation sur colonne sèche de silicagel Woelm, dans l'hexane/AcOEt 3:2. Chaque fraction, repurifiée par CCP dans l'hexane/AcOEt 2:1, fournit les composés (18), (19), (20) à l'état de pureté, avec des rendements respectifs de: 235 mg (39%); 240 mg (40%) et 12 mg (2,7%).



6,7-Didésoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-6-S-diméthyl-

7-C-phényl- α -D-gluc- (ou β -L-ido)-6-thiohepto-

furannos-5-ulose (lévogyre) (18).

Sirop

Rf : 0,8 (hexane/AcOEt 1:1)

α_D^{28} : $-261,8^0$ (C = 0,892 CHCl₃)

uv(EtOH) : 209 nm ($\epsilon=4600$)

ir(film) : 1703 (C=O), 1603, 1585, 1498, 1455, 755, 700 (Ph), 1385 et 1375 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn : (CDCl₃)

1,31 et 1,47	2xs	2x3p	CMe ₂
1,95	s	3p	SCH ₃
2,87	dd	1p	H _A -C(7)
3,05	s	3p	OCH ₃
3,2	dd	1p	H _B C(7)
3,97	t	1p	H-C(6)
3,97	d	1p	H-C(3)
4,48	d	1p	H-C(2)
4,82	d	1p	H-C(4)
6,0	d	1p	H-C(1)
7,23	s	5p	Ph.

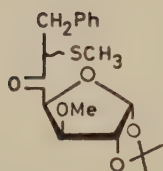
$J_{1,2}$ = 3,7 Hz $J_{6,7A}$ = 7,4 Hz

$J_{3,4}$ = 3,6 Hz $J_{6,7B}$ = 7,4 Hz

$J_{7A,7B}$ = 14,1 Hz

sm : 151 (100), 87 (100), 173 (79), 352 (67,5) (M⁺), 115 (41,9), 261 (37,2), 91 (37,2), 43 (37,2), 305 (27,9), 337 (14) (M⁺-Me).

analyse : $C_{18}H_{24}O_5S$ Calc. : C, 61,34; H, 6,86; S, 9,1%
 MM = 352,45 Trouvé : C, 61,36; H, 7,11; S, 9,1%



6,7-Didésoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-6-S-diméthyl-
 7-C-phényl- β -L-ido-(ou α -D-glucopyranose)-6-thiohepto-
 furannos-5-ulose (dextrogyre) (19).

Rf : 0,67 (hexane/AcOEt 1:1)

F : 122,4 - 125° C

$[\alpha]_D^{28}$: + 79,1 (C = 1,02 $CHCl_3$)

uv(EtOH) : 209 nm ($\epsilon=5360$)

ir(pastille) : 1710 (C=O), 1600, 1580, 1495, 1452, 752, 700 (Ph), 1380 et
 1370 cm^{-1} (CMe_2).

rmn : ($CDCl_3$)

1,31 et 1,46	2xs	2x3p	CMe_2
1,97	s	3p	SCH_3
2,85	dd	1p	$H_A-C(7)$
3,06	s	3p	OCH_3
3,33	dd	1p	$H_B-C(7)$
3,62	t	1p	H-C(6)
4,0	d	1p	H-C(3)
4,53	d	1p	H-C(2)
5,2	d	1p	H-C(4)
6,04	d	1p	H-C(1)
7,23	s	5p	Ph.

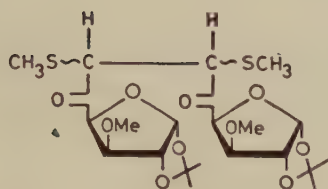
$J_{1,2}$ = 3,7 Hz $J_{6,7A}$ = 7,2 Hz

$J_{3,4}$ = 4,1 Hz $J_{6,7B}$ = 7,2 Hz

$J_{7A,7B}$ = 13,7 Hz

sm : 87 (100), 151 (73,3), 173 (66,7), 352 (60) (M⁺), 115 (40),
305 (30), 261 (26,7), 85 (22), 247 (10,7), 337 (6,0) (M⁺-Me).

analyse : C₁₈H₂₄O₅S Calc. : C, 61,34; H, 6,86; S, 9,1 %
MM = 352,45 Trouvé : C, 61,62; H, 7,03; S, 9,05%



Bis-(3-O-6-S-diméthyl-1,2-O-isopropylidène-α-
D-xylo-6-thiohexofurannos-6-yl) (Erythro RS ou SR).
(20).

Rf : 0,5 (hexane/AcOEt 1:1)

F : 145,4 - 147,3° C

$[\alpha]_D^{24}$: -110,8° (C = 1,0, CHCl₃)

uv(EtOH) : 211 nm (ε=6210)

ir(pastille) : 1720, 1710 (C=O), 1380 et 1370 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn : (CDCl₃) Entre parenthèses sont indiquées les valeurs de l'autre
reste glucidique.

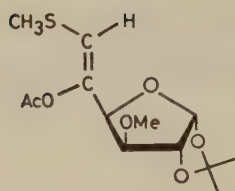
1,34 et 1,50	2xs	2x3p	CMe ₂
1,93 (2,13)	3p	2xs	SCH ₃
3,35 (3,40)	3p	2xs	OCH ₃
4,11 (4,15)	1p	2xd	H-C(3)
4,2 (4,2)	1p	s	H-C(6)
4,55 (4,6)	1p	2xd	H-C(2)
4,9 (5,07)	1p	2xd	H-C(4)
6,03 (6,05)	1p	2xd	H-C(1)

J_{1,2} = 3,5 Hz

J_{3,4} = 3,6 Hz

sm : 173 (100), 475 (54,6), 274 (31,8), 227 (29,6), 87 (15,9),
522 (15,9) (M⁺), 507 (13,6) (M⁺-Me), 261 (13,6), 132 (11,4),
101 (10,9), 59 (7,7).

analyse : C₂₂H₃₄O₁₀S₂ Calc. : C, 50,56; H, 6,56; S, 12,27%
MM = 522,64 Trouvé : C, 50,66; H, 6,78; S, 12,15%



5-O-Acétyle-5-désoxy-3-O-6-S-diméthyl-1,2-O-iso-
propylidène- α -D-xylono-5-hexéno-6-thio-1,4-furan-
nose (Z) (21).

A une solution de 780 mg (1,72 mmole) d'ylide (17) dans 10 ml d'éther anhydre à 0° C, on ajoute goutte à goutte, en agitant, un large excès de chlorure d'acétyle (676 mg; 8,6 mmoles). Il se forme rapidement un précipité qui, après 12 heures à 0° C, repasse entièrement en solution. Une CCM dans l'éther/hexane 2:1, effectuée sur le mélange réactionnel, indique que l'ylide de départ a été totalement consommé. Après évaporation du solvant et de l'excès de chlorure d'acétyle, le mélange réactionnel, purifié par CLBP avec un mélange d'éther/hexane 2:1 choisi comme éluant, fournit 432,8 mg (82,6%) de (21).

Sirop

Rf : 0,32 (Et₂O/hexane 1:1)

$[\alpha]_D^{27}$: -27,8° (C = 1,0, CHCl₃)

uv(EtOH) : 228 nm (ϵ =5900), 246 nm (ϵ =6080)

ir(film) : 1760 (C=O), 1375 et épaule à 1385 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn : (CDCl₃)

1,31 et 1,46	2xs	2x3p	CMe ₂
2,17	s	3p	CH ₃ -CO-
2,26	s	3p	SCH ₃
3,38	s	3p	OCH ₃

3,72	d	1p	H-C(3)
4,54	d	1p	H-C(2)
4,60	dd	1p	H-C(4)
5,88	d	1p	H-C(1)
6,04	d	1p	H-C(6)

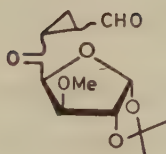
$$J_{1,2} = 3,6 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4} = 3,1 \text{ Hz}$$

$$J_{4,6} = 1,2 \text{ Hz}$$

sm : 204 (100), 262 (89,5), 87 (57,9), 84 (52,6), 185 (47,4),
304 (47,4) (M⁺), 246 (36,8), 118 (36,8), 143 (36,8), 86 (31,6),
289 (16,3) (M⁺-Me), 230 (13,2), 43 (8,4), 172 (7,4), 173 (5,8).

analyse : C₁₃H₂₀O₆S Calc. : C, 51,30; H, 6,62; S, 10,53%
MM = 304,36 Trouvé : C, 51,33; H, 6,66; S, 10,40%



2-Formyl-1-(1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-α-
D-xylofurannuronoyl)-cyclopropane (E) (22).

A une solution de 388 mg (1,1 mmole) d'ylide (17) dans 5 ml de DMSO anhydre, on ajoute goutte à goutte, en agitant et à température ambiante 1 ml (15 mmoles) d'acroléine fraîchement distillée. La réaction, suivie par CCM dans l'hexane/AcOEt 1:1, n'évolue plus après 5 jours. Le DMSO est alors évaporé sous vide poussé, et l'huile résiduelle jaunâtre purifiée par chromatographie sur colonne sèche de silicagel Woelm, à l'aide d'un mélange d'hexane/AcOEt 1:1 pris comme éluant, fournit 147 mg (50%) de (22) constitué par deux des quatre isomères possibles. Ces deux isomères, non séparables, peuvent être mis en évidence sur les spectres de RMN au niveau des protons aldéhydiques (~ 60%-40%).

Sirop

Rf : 0,52 (hexane/AcOEt 1:1)

 ϵ_D^{25} : -126,5° (C = 0,61, CHCl₃)uv(EtOH) : 223 nm (ϵ =214), 280 nm (ϵ =87)ir(film) : 3095 et 3050 (CH cyclopropyle), 2735 (CH aldéhyde), 1705 (C=O-large), 1385 et 1375 cm⁻¹ (CMe₂).rmn de l'isomère le plus abondant (CDCl₃) :

1,34 et 1,48	2xs	2x3p	CMe ₂
1,42 à 1,76	m	2p	H _A etH _B -C(3')
*2,4	ddt	1p	H-C(2')
3,03	ddd	1p	H-C(1')
3,33	s	3p	OCH ₃
4,04	d	1p	H-C(3)
4,58	d	1p	H-C(2)
**4,72 (4,69)	d	1p	H-C(4)
6,07	d	1p	H-C(1)
**9,25 (9,18)	d	1p	H-Aldéhyde

* à ce système complexe sont surajoutés les signaux de l'autre isomère,

** les valeurs entre parenthèses représentent l'autre isomère.

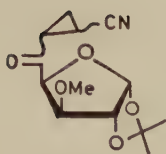
Les constantes de couplage ne sont données que pour l'isomère le plus abondant:

$J_{1,2}$	= 3,7 Hz	$J_{1',2'}$	= 4,0 Hz	$J_{2',3'A}$	= 4,0 Hz
$J_{3,4}$	= 3,7 Hz	$J_{1',3'B}$	= 6,0 Hz	$J_{2',3'B}$	= 8,4 Hz
$J_{3'A,3'B}$	= 6,0 Hz	$J_{1',3'A}$	= 8,5 Hz	$J_{2',CHO}$	= 4,3 Hz

sm : 173 (100), 87 (70,6), 59 (41,2), 43 (28,2), 115 (27,7), 85 (28,9), 113 (17,7), 69 (13,5), 145 (10,6), 139 (10,6), 255 (8,2) (M+-Me).

analyse : C₁₃H₁₈O₆ Calc. : C, 57,77; H, 6,71%

MM = 270,28 Trouvé : C, 57,99; H, 6,96%



2-Cyano-1-(1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -
D-xylofurannuronoyl)-cyclopropane (E) (23).

A une solution de 390 mg (1,11 mmole) d'ylide (17) dans 3 ml de DMSO anhydre, on ajoute à T° ambiante et en agitant 1 ml (15,2 mmoles) d'acrylonitrile. Après 4 jours la réaction, suivie par CCM dans l'éther/hexane 2:1, n'évolue plus. Le DMSO est alors évaporé et le mélange brut, purifié sur colonne sèche de silicagel Woelm, avec un mélange d'éther/hexane 2:1 pris comme éluant, fournit 76 mg (26%) du composé (23) sous la forme d'un seul des quatre isomères possibles.

Rf : 0,55 (hexane/AcOEt 1:1)

F : 161 - 164° C

$[\alpha]_D^{25}$: -56,4° (C = 0,86, CHCl₃)

uv(EtOH) : 217 nm (ϵ =397)

ir(film) : 3107 (CH cyclopropyle), 2243 (CN), 1732, ép. 1718 (C=O),
 1385 et 1375 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn : (CDCl₃)

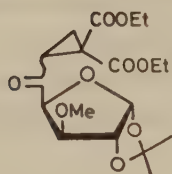
1,36 et 1,5	2xs	2x3p	CMe ₂
1,48 à 1,93	m	4p	H ₄ -Cyclopropyle
3,45	s	3p	OCH ₃
4,49	d	1p	H-C(3)
4,65	d	1p	H-C(2)
5,27	d	1p	H-C(4)
6,13	d	1p	H-C(1)

J_{1,2} = 3,7 Hz

J_{3,4} = 4,5 Hz

sm : 173 (100), 91 (89), 85 (33), 87 (33), 138 (30), 115 (19),
43 (17), 178 (14), 145 (8), 252 (7) (M⁺-Me), 267 (2) (M⁺).

analyse : C₁₃H₁₇O₅N Calc. : C, 58,42; H, 6,41; N, 5,24%
MM = 267,28 Trouvé : C, 58,64; H, 6,75; N, 5,44%



2,2-Dicarboéthoxy-1-(1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-α-D-xylofurannuronoyl)-cyclopropane (24).

A une solution de 726 mg (2,06 mmoles) d'ylide dans 4,5 ml de DMSO anhydre, on ajoute goutte à goutte, en agitant et à température ambiante une solution de 354 mg (2,06 mmoles) de méthylène malonate de diéthyle, préparé selon Bachman et Tanner, dans 3 ml de DMSO anhydre. (G.B. Bachman, H.A. Tanner, J. Org. Chem., 4, 493 (1939)). Après deux jours, le mélange réactionnel n'évoluant plus (CCM ; éther/hexane 1:1), est jeté sur 10 ml d'eau glacée, puis extrait par 3x15 ml de chloroforme. Les phases chloroformées, réunies, lavées par 4x20 ml d'eau, séchées sur MgSO₄, évaporées, fournissent après purification par CCP dans l'éther/hexane 1:1 343 mg (43%) de sirop composé de deux produits isomères dans des proportions de 70 et 30% (déterminé par RMN sur les intégrales des protons H-C(1) et H-C(4). Par séparation sur colonne sèche de silicagel Woelm, à l'aide d'un mélange d'éther/hexane 1:1, il a été possible d'obtenir 96 mg de l'isomère le plus abondant à l'état de pureté, et de porter ainsi la proportion de l'isomère le moins abondant dans le mélange à 61%. Ci-dessous nous n'indiquons que les caractéristiques de l'isomère le plus abondant.

Rf : 0,32 (éther/hexane 1:1)

F : 76,9 - 77,1° C

Δ_{CD}^{26} : -175,2 (C = 1,775, CHCl₃)

uv(EtOH) : 210,5 nm (ε=4650)

ir(film) : 1725 (C=O, large), 1375 et 1385 cm^{-1} (CMe_2)

rmn : (CDCl_3)

1,25	t	3p	CH_3 -Ethyle
1,27	t	3p	CH_3 -Ethyle
1,35 et 1,48	2xs	2x3p	CMe_2
1,66	dd	1p	$\text{H}_A\text{-C}(3')$
1,98	dd	1p	$\text{H}_B\text{-C}(3')$
3,34	s	3p	OCH_3
3,37	dd	1p	$\text{H-C}(1')$
4,04	d	1p	$\text{H-C}(3)$
4,17	q	2p	CH_2 -Ethyle
4,20	q	2p	CH_2 -Ethyle
4,59	d	1p	$\text{H-C}(2)$
4,67	d	1p	$\text{H-C}(4)$
6,1	d	1p	$\text{H-C}(1)$

$$J_{1,2} = 3,7 \text{ Hz} \quad J_{1',3'B} = 7,3 \text{ Hz}$$

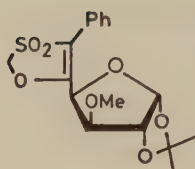
$$J_{3,4} = 3,7 \text{ Hz} \quad J_{AB} = 4,0 \text{ Hz}$$

$$J_{1',3'A} = 8,5 \text{ Hz}$$

sm : 213 (100), 173 (41,3), 157 (37), 185 (34,8), 87 (26,1), 115 (13),
283 (13), 113 (12), 139 (12), 85 (10,9), 341 (7), 145 (5,7),
255 (5,2), 199 (4,1), 59 (3,5), 371 (3,3) ($\text{M}^+ - \text{Me}$), 386 (0,4)
(M^+).

analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_9$ Calc. : C, 55,95; H, 6,78%

MM = 386,4 Trouvé : C, 55,71; H, 7,01%



4-Phényl-5-(1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -
D-xylo-tétrofurannos-4-yl)-(Δ-4)-1,3-oxathiolène-
3,3-dioxyde (25).

A une solution de 381 mg (1,08 mmole) d'ylide (17) et de 0,3 ml (2,16 mmoles) de triéthylamine dans 5 ml de THF anhydre, on ajoute goutte à goutte, en agitant et à température ambiante une solution de 190,5 mg (1 mmole), de chlorure d' α -toluènesulfonyl. La réaction, suivie par CCM dans l'hexane/AcOEt 1:1, est terminée après 2 heures. Le THF est alors évaporé, et le résidu, repris par 20 ml de CHCl_3 est lavé par 4x10 ml d'eau, séché sur MgSO_4 , filtré et évaporé. Après purification sur colonne sèche de silicagel Merck, avec un mélange d'éther/hexane 1:1 pris comme éluant, on obtient 160 mg (40,3%) de (25) à l'état de pureté.

Sirop

Rf : 0,1 éther/hexane 1:1
0,5 hexane/AcOEt 1:1

ϵ_D^{26} : -42,09 (C = 1,58, CHCl_3)

uv(EtOH) : 210 nm ($\epsilon=5700$), 239 nm ($\epsilon=4600$)

ir(film) : 1725, 1655, 1495, 1450 (système conjugué $\text{SO}_2-\text{C}=\text{C}$),
1385 et 1375 (CMe_2), 1310 et 1140 cm^{-1} (SO_2)

rm : (CDCl_3)

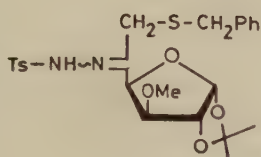
1,27 et 1,39	2xs	2x3	CMe_2
3,42	s	3p	OCH_3
3,91	d	1p	H-C(3)
4,57	d	1p	H-C(2)
4,96	d	1p	H-C(4)
4,98	s	2p	$\text{H}_2\text{C}-\text{SO}_2$
5,81	d	1p	H-C(1)
3,43	m(fin)	5p	Ph.

$J_{1,2} = 3,8 \text{ Hz}$

$J_{3,4} = 4,2 \text{ Hz}$

sm : 43 (100), 57 (44,5), 45 (37,2), 41 (30), 86 (26,1), 59 (23,9),
42 (23,9), 91 (21,7), 224 (8,9), 194 (6,1), 162 (5,6),
173 (5,6), 368 (5,6) (M⁺), 353 (0,6) (M⁺-Me)

analyse : C₁₇H₂₀O₇S Calc. : C, 55,42; H, 5,47; S, 8,7%
MM = 368,41 Trouvé : C, 55,58; H, 5,72; S, 8,7%



p-Toluène-sulfonyl-hydrazone du 6-S-benzyl-1,2-O-
isopropylidène-3-O-méthyl-α-D-xylo-6-thiohexo-
furannos-5-ulose (26).

A une solution de 1 g (2,96 mmoles) de (3) dans 10 ml d'éthanol, on ajoute rapidement, à température ambiante, une solution de 650 mg (3,5 mmoles) de tosylhydrazide dans 20 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures, période après laquelle la réaction est terminée (CCM; hexane/AcOEt 1:1). L'éthanol est alors évaporé, et l'huile brute résiduelle, soumise à une chromatographie sur colonne de silicagel Merck avec un mélange d'hexane/AcOEt 1:1 pris comme éluant, fournit 1,45 g (97%) des deux isomères géométriques E et Z de (26) non séparables.

Sirop

Rf : 0,16 (éther/hexane 1:1)
0,70 (hexane/AcOEt 1:1)

$[\alpha]_D^{23}$: -56,3° (C = 1,73 CHCl₃)

uv(EtOH) : 212 nm (ε=12100) épaulement à 230 nm

ir(film) : 3230 (NH), 1597, 1494, 1454 (Ph), 1730 (C=N), 1385 et 1375 (CMe₂)
1340 et 1165 cm⁻¹ (SO₂).

rmn : (CDCl₃)

isomère <u>E</u> (66%)	1,33 et 1,47	2xs	2x3p	CMe ₂		
	2,24	s	3p	CH ₃ (Ts)		
	3,0	d	1p	H _A -C(6)		
	3,17	d	1p	H _B -C(6)		
	3,27	s	3p	OCH ₃		
	3,3	s	2p	CH ₂ -Benzyle		
	3,99	d	1p	H-C(3)		
	4,59	d	1p	H-C(2)		
	4,85	d	1p	H-C(4)		
	6,02	d	1p	H-C(1)	J _{1,2}	= 3,7 Hz
	de 7 à 7,36	massif	7p	Ph + Ts	J _{3,4}	= 3,1 Hz
	7,8	d	2p	Ts(ortho)	J _{6A,6B}	= 14,4 Hz
	9,73	sél.	1p	NH		
isomère <u>Z</u> (34%)	1,33 et 1,47	2xs	2x3p	CMe ₂		
	2,4	s	3p	CH ₃ (Ts)		
	3,15	s	3p	OCH ₃		
	3,16	d	1p	H _A -C(6)		
	3,45	d	1p	H _B -C(6)		
	3,46	d	1p	H _A -Benzyle		
	3,69	d	1p	H _B -Benzyle		
	3,74	d	1p	H-C(3)		
	4,5	d	1p	H-C(2)		
	4,66	d	1p	H-C(4)	J _{1,2}	= 3,7 Hz
	5,89	d	1p	H-C(1)	J _{3,4}	= 3,7 Hz
	de 7 à 7,36	massif	7p	Ph + Ts	J _{6A,6B}	= 13,4 Hz
	7,8	d	2p	Ts(ortho)	J _{HB,HB(benzyle)}	= 13,0 Hz
	9,13	sél.	1p	NH		

sm : 229 (100), 91 (95,2), 384 (64,3), 43 (28,6), 65 (16,7), 124 (11,9),
171 (11,9), 351 (4,3), 491 (2,1) (M+Me), 367 (1,9), 506 (0,1)(M+).

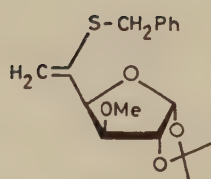
analyse : $C_{24}H_{30}O_6N_2S_2$ Calc. : C, 56,90; H, 5,97; N, 5,53; S, 12,66%
MM = 506,64 Trouvé : C, 56,97; H, 6,23; N, 5,65; S, 12,60%

Formation d'un carbène à partir de (26).

Une solution de 2,8 g (5,53 mmoles) de tosylhydrazone (26) dans 20 ml de di-éthylèneglycoldiméthyléther parfaitement anhydre est refroidie à $-15^{\circ}C$ et placée sous azote. On lui ajoute alors rapidement et en agitant 448 mg (8,3 mmoles) de méthylate de sodium. Après avoir laissé le mélange réactionnel pendant 1 h. à $-15^{\circ}C$ et 12 heures à température ambiante, on le plonge brusquement dans un bain d'huile préchauffé à $160^{\circ}C$. Dès $130-140^{\circ}C$, il y a dégagement d'azote, et formation simultanée d'un précipité brunâtre. La solution est laissée encore $\frac{1}{2}$ heure à $160^{\circ}C$, après laquelle une CCM effectuée dans l'éther/hexane 1:1 nous indique que le sucre de départ a été entièrement consommé. Après filtration du précipité d' $ArSO_2Na$, la solution est jetée sur 100 ml d'eau et extraite par 3x50 ml d'éther. Les phases étherées réunies, sont lavées par 4x100 ml d'eau, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées. L'huile résiduelle jaune, dissoute dans 50 ml d'éther/hexane 1:2, filtrée sur silicagel Merck, fournit, après évaporation des solvants 1,17 g (65,7%) d'un mélange composé par les 5 produits de réarrangement (27), (28)_{E+Z}, (29) et (30). Tous ces composés, à l'exception des isomères géométriques E et Z de (28), ont pu être obtenus à l'état de pureté par CLBP, à l'aide d'une colonne Merck prête à l'emploi et un mélange d'éther/hexane 1:2 pris comme éluant. Ci-dessous nous avons représenté les rendements obtenus pour chacune des molécules, ainsi que les proportions des isomères géométriques.

Composé No	nombre de mol. obtenues	% du comp. dans le mélange	Z/E
27	0,42	15%	-
28	1,38	49%	13,3
29+30	1	36%	0,19

Le rendement total de la réaction est de 901 mg (2,8 mmoles), soit 50,6%.



5-S-Benzyl-5,6-didésoxy-1,2-0-isopropylidène-3-0-méthyl- α -D-xylo-5-hexéno-5-thiofurannose (27).

Sirop

Rf : 0,3 (éther/hexane 1:2)

$[\alpha]_D^{28}$: $-20,88^\circ$ (C = 1,044, CHCl₃)

uv(EtOH) : 211 nm (ϵ =8500)

ir(film) : 1605, 1500, 1458 (Ph), 1618 (C=C), 1390 et 1380 cm⁻¹ (CMe₂).

rmn : (CDCl₃)

1,3 et 1,46	2xs	2x3p	CMe ₂
3,36	s	3p	OCH ₃
3,8	d	1p	H-C(3)
3,97	s	2p	CH ₂ -Benzyle
4,54	d	1p	H-C(2)
4,62	ddd	1p	H-C(4)
5,16	d	1p	H _A -C(6)
5,63	d	1p	H _B -C(6)
5,92	d	1p	H-C(1)
7,28	m	5p	Ph.

$J_{1,2}$ = 3,7 Hz $J_{4,6A}$ = 1,3 Hz

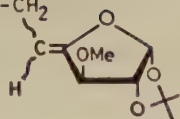
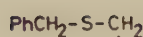
$J_{3,4}$ = 3,3 Hz $J_{4,6B}$ = 1,7 Hz

$J_{6A,6B}$ = 0 Hz

sm : 91 (100), 322 (24,4) (M⁺), 178 (17,8), 287 (17,8), 119 (17,8), 214 (14,2), 106 (12,2), 142 (11,8), 113 (10,2), 123 (9,6), 164 (9,1), 145 (9,1), 205 (9,1), 191 (5,3), 256 (5,1), 43 (4,7), 307 (3,3) (M⁺-Me).

analyse : C₁₇H₂₂O₄S Calc. : C, 63,33; H, 6,88; S, 9,94%

MM = 322,43 Trouvé : C, 63,28; H, 7,12; S, 10,00%



6-S-Benzyl-5,6-didésoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-
méthyl-β-L-thréo-4-hexéno-6-thiofurannose
(E + Z) (28).

Sirop

R_f : 0,47 (éther/hexane 1:2)
0,65 (éther/hexane 1:1)

α_D^{27} : -78,6° (C = 0,809, CHCl₃)

uv(EtOH) : 218 nm (ε=11 000)

ir(film) : 1600, 1495, 1455 (Ph), 1686 (C=C), 1385 et 1375 cm⁻¹ (CMe₂).

rmn : (CDCl₃)

isomère Z (93%) (entre parenthèses, nous avons indiqué les valeurs de l'isomère E lorsqu'il a été possible de les mesurer).

1,35 et 1,43	2xs	2x3p	CMe ₂
3,23 (3,07)	d	2p	H-C(6)
3,32 (3,22)	s	3p	O-CH ₃
3,71	s	2p	CH ₂ -Benzyle
4,03 (4,21)	s	1p	H-C(3)
4,49	d	1p	H-C(2)
4,68 (5,19)	t	1p	H-C(5)
6,03 (5,96)	d	1p	H-C(1)
de 7,1 à 7,4	m	5p	Ph.

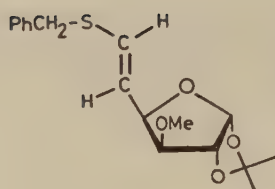
J_{1,2} = 3,3 Hz (3,3)

J_{5,6} = 7,7 Hz (8,0)

sm : 55 (100), 199 (56,8), 91 (33,8), 167 (27), 141 (16,2), 87 (12,2),
43 (12,2), 113 (8,1), 59 (8,1), 322 (5,4) (M⁺), 307 (2,7) (M⁺-Me).

analyse : C₁₇H₂₂O₄S Calc. : C, 63,33; H, 6,88; S, 9,94%

MM = 322,43 Trouvé : C, 63,29; H, 6,98; S, 10,0%



6-S-Benzyl-5,6-didésoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylono-5-hexéno-6-thiofurannose (E) (29).

Rf : 0,25 (éther/hexane 1:2)
0,50 (éther/hexane 1:1)

F : 78-79° C

ϵ_D^{22} : -56,64 (C = 1,36, CHCl₃)

uv(EtOH) : 216 nm (ϵ =6150), 232 nm (ϵ =5600)

ir(pastille): 1605, 1498, 1459 (Ph), 1615 (C=C), 1389 et 1379 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn : (CDCl₃)

1,32 et 1,5	2xs	2x3p	CMe ₂
3,32	s	3p	OCH ₃
3,56	d	1p	H-C(3)
3,93	s	2p	CH ₂ -Benzyle
4,55	d	1p	H-C(2)
4,59	dd(él.)	1p	H-C(4)
5,67	dd	1p	H-C(5)
5,87	d	1p	H-C(1)
6,43	d(él.)	1p	H-C(6)
7,15 à 7,42	m	5p	Ph.

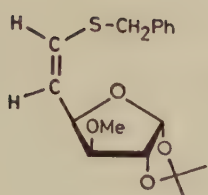
$J_{1,2}$ = 3,8 Hz $J_{4,5}$ = 7,6 Hz $J_{4,6} \approx 0,5$ Hz

$J_{3,4}$ = 3,2 Hz $J_{5,6}$ = 15,3 Hz

sm : 91 (100), 87 (70,9), 178 (29,1), 85 (20), 179 (12), 59 (11,6),
43 (9,5), 115 (9,1), 322 (6,9) (M⁺), 65 (5,8), 307 (1,8) (M⁺+Me).

analyse : C₁₇H₂₂O₄S Calc. : C, 63,33; H, 6,88; S, 9,94%

MM = 322,43 Trouvé : C, 63,48; H, 6,98; S, 9,90%



6-S-Benzyl-5,6-didésoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-5-hexéno-6-thiofurannose (Z) (30).

Sirop

Rf : 0,2 (éther/hexane 1:2)

ϵ_D^{30} : -169,43° (C = 1,086, CHCl₃)

uv(EtOH) : 213 nm (ϵ =8050), 235 nm (ϵ =7000)

ir(fil'm) : 1605, 1498, 1458 (Ph), 1730 (C=C), 1387 et 1379 cm⁻¹ (CMe₂).

rmn : (CDCl₃)

1,3 et 1,5	2xs	2x3f	CMe ₂
3,33	s	3p	OCH ₃
3,66	d	1p	H-C(3)
3,89	s	2p	CH ₂ -(Benzyle)
4,55	d	1p	H-C(2)
4,97	ddd	1p	H-C(4)
5,68	dd	1p	H-C(5)
5,88	d	1p	H-C(1)
6,2	dd	1p	H-C(6)
7,3	s(él.)	5p	Ph.

J_{1,2} = 3,8 Hz J_{4,6} = 1,0 Hz

J_{3,4} = 3,3 Hz J_{5,6} = 9,7 Hz

J_{4,5} = 7,5 Hz

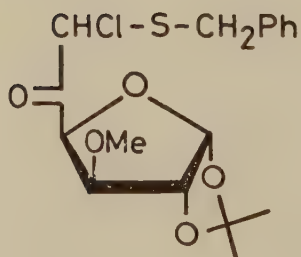
sm : 91 (100), 87 (86,4), 178 (43,2), 322 (29,1) (M⁺), 179 (16,4), 85 (15,5), 199 (13,2), 287 (12,7), 231 (12,3), 173 (11,4), 307 (9,6) (M⁺-Me), 264 (8,6), 59 (3,6), 43 (2,7).

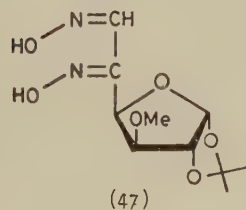
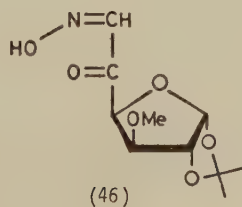
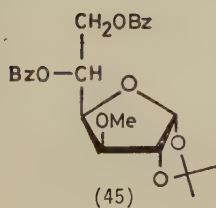
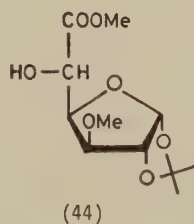
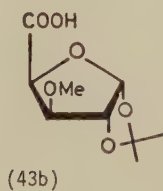
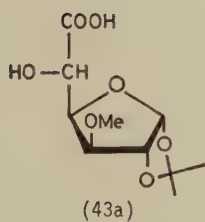
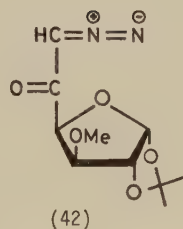
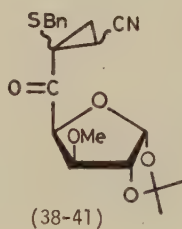
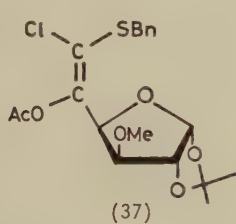
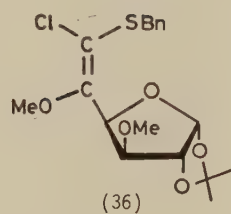
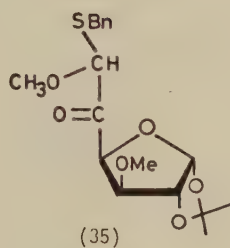
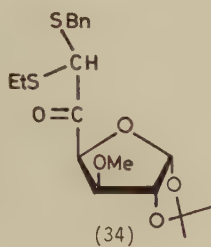
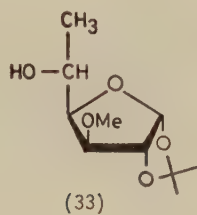
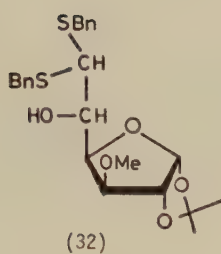
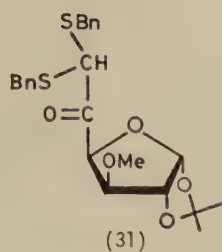
analyse : C₁₇H₂₂O₄S Calc. : C, 63,33; H, 6,88; S, 9,94%

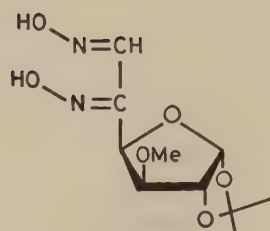
MM = 322,43 Trouvé : C, 63,35; H, 7,17; S, 9,80%

CHAPITRE III

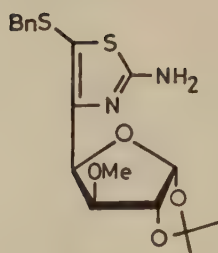
REACTIVITE DU 6-CHLORO-6-S-BENZYL-1,2-O-ISOPROPYLIDENE-3-O-METHYL- α -D-GLUCOFURANNO-6-THIO-5-ULOSE (6R, 6S).



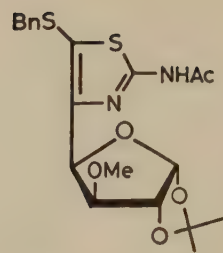




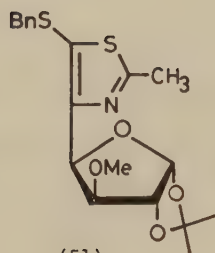
(48)



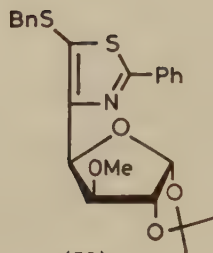
(49)



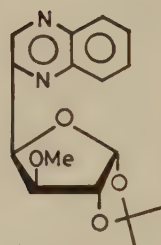
(50)



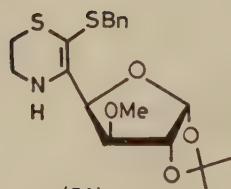
(51)



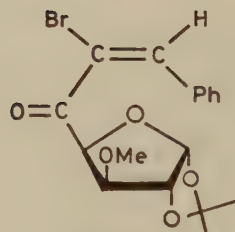
(52)



(53)



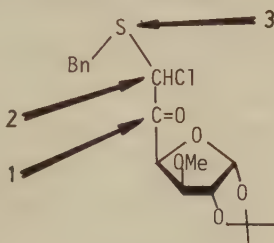
(54)



(55)

III.1. GENERALITES

L'introduction d'un atome de chlore sur le carbone C(6) du β -cétosulfure (3), devrait conférer à la molécule nouvellement créée une très grande richesse synthétique, puisque celle-ci possède dès lors dans un espace extrêmement restreint trois sites susceptibles, chacun à lui seul, d'entrer en réaction avec de nombreux partenaires.



Toutefois, il n'est plus possible de considérer ces différents groupements séparément puisque, à cause de leur proximité, chacun pourra influencer la réactivité de l'autre. Nous avons donc confronté la molécule à un certain nombre de réactifs classiques de chacun de ses groupements fonctionnels. Ainsi, en présence d'un arylsulfonylhydrazide, nous pouvons nous attendre à la formation d'une arylsulfonylhydrazone après addition élimination sur la fonction cétonique. Un agent nucléophile simple devrait réagir préférentiellement sur le carbone C(6), tandis qu'en présence d'une molécule électrophile c'est l'atome de soufre qui devrait être concerné en premier lieu.

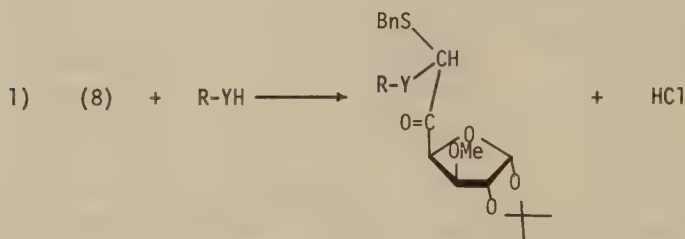
Au cours du premier chapitre, nous avons relevé que si ce type de synthon avait fait l'objet d'un intérêt assez modéré, peut-être à cause de son manque de stabilité, mais peut-être aussi à cause de la difficulté que représente sa manipulation puisqu'on obtient fréquemment des mélanges réactionnels complexes, difficiles à purifier, il n'en demeurerait pas moins un intermédiaire synthétique intéressant. C'est ce que nous nous sommes efforcés de montrer dans ce chapitre. Nous nous sommes assurés de la qualité de chaque échantillon de substrat utilisé en le préparant fraîchement avant chacune des réactions et en contrôlant systématiquement sa structure par RMN.

III.2. RESULTATS

III.2.1. Comportement en présence de bases et de mononucléophiles dont

l'hétéroatome ne porte qu'un seul hydrogène mobile.

La réaction de l' α -chloro- β -cétosulfure (8) avec des réactifs nucléophiles simples tels que les benzyl- ou éthyl-mercaptans ainsi que le méthanol conduit avec des rendements élevés aux produits de substitution attendus (équation 1).



Composé No	R	Y	η %
(31)	PhCH ₂ -	S	99
(34)	Et -	S	92
(35)	Me -	O	74

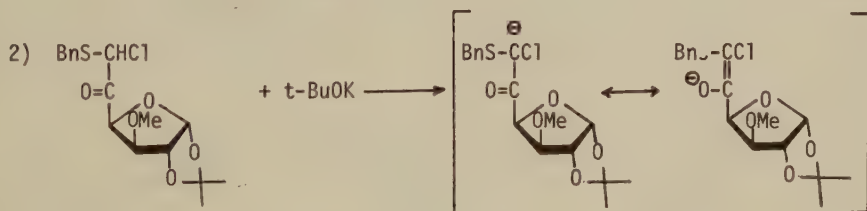
Pour ce type de réaction le solvant utilisé (THF, CCl₄, DMSO, MeOH) ne joue pas un rôle déterminant sur la vitesse. Par contre l'adjonction d'un équivalent de base dans le milieu a pour effet d'accélérer la réaction d'une manière spectaculaire, ce qui est illustré par les exemples suivants. La réaction de (8) dans le CCl₄ avec un équivalent de benzylmercaptan à température ambiante possède un $t_{\frac{1}{2}}$ de plus de 48 heures, ce $t_{\frac{1}{2}}$ étant défini comme le temps nécessaire pour la transformation de 50% des molécules. La même réaction, répétée en présence d'un équivalent de triéthylamine, possède un $t_{\frac{1}{2}}$ de 10 min., alors qu'avec un excès de triéthylamine de 10 équivalents ce temps n'est plus que de 3 minutes. L'adjonction d'une base dans le milieu peut être évitée si l'on utilise comme réactif la base conjuguée (R-S⁻) du nucléophile. Cette méthode est toutefois déconseillée dans les cas où la particule ainsi formée est trop basique, risquant de provoquer une réaction acide-base plutôt que la substitution nucléophile attendue. C'est pourquoi, lors de la solvolysé de (8) dans le méthanol, nous avons

jugé préférable de neutraliser la solution au fur et à mesure de l'avancement de la réaction, plutôt que d'utiliser le méthylate comme agent nucléophile.

L'adjonction d'un mélange 50/50 des α -chloro- β -céto-sulfures (8) diastéréoisomériques en solution dans le THF sur une solution de THF contenant un fort excès d'éthylmercaptan (6,9 équivalents), dont un équivalent d'éthylsulfure, fournit les deux diastéréoisomères du mercaptal (34) dans des proportions identiques (50/50).

Par contre, au cours de la solvolysé de (8) dans le méthanol avec neutralisation progressive du milieu à l'aide de MeONa, on obtient les deux diastéréoisomères de (35) dans des proportions de (33/67%). Ces deux composés ayant des R_f de 0,44 (composé majeur) et de 0,37 (composé mineur) dans l'éther/hexane 2:1, ont été séparés par CCP. Malheureusement, une fois purifié, chaque diastéréoisomère reforme rapidement le mélange initial. Il n'a donc pas été possible de caractériser chaque composé séparément.

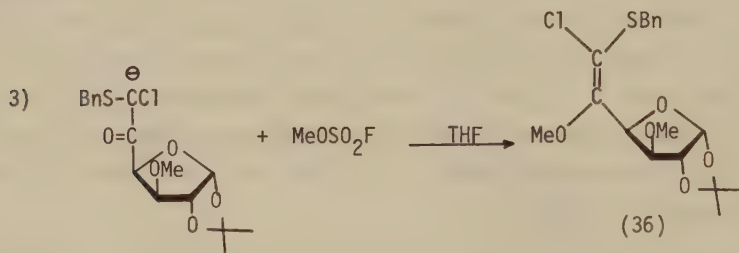
En présence d'une base forte, telle que MeONa, n-BuLi ou t-BuOK, l' α -chloro- β -céto-sulfure (8) suit une voie réactionnelle tout à fait différente puisque dans ce cas il y a arrachement du proton H-C(6) avec formation d'un carbanion stabilisé à la fois par l'atome de soufre vicinal et par la fonction cétonique adjacente (équation 2).



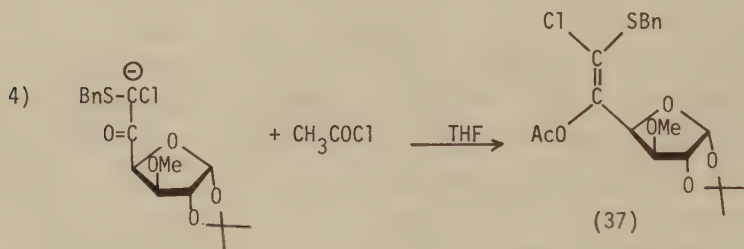
Par cette opération il a été possible de créer sur la molécule un centre nucléophile, susceptible d'être alkylé au choix sur le carbone C(6) ou sur l'oxygène énolisé, selon le type de réactif utilisé.

Traité pendant $\frac{1}{2}$ heure par un équivalent de MeOSO_2F dans le THF à reflux le carbanion, généré par l'action de $t\text{-BuOK}$ sur (8), fournit l'énol-éther (36) sous la forme de l'isomère Z renfermant moins de 5% (RMN) de l'isomère E, avec un rendement de 63% (équation 3).

L'utilisation de $n\text{-BuLi}$ comme base pour générer l'anion fournit, dans les mêmes opérations que ci-dessus, les deux isomères géométriques E et Z de (36) dans des proportions de 30/70% respectivement (RMN) avec un rendement global de 32% seulement.

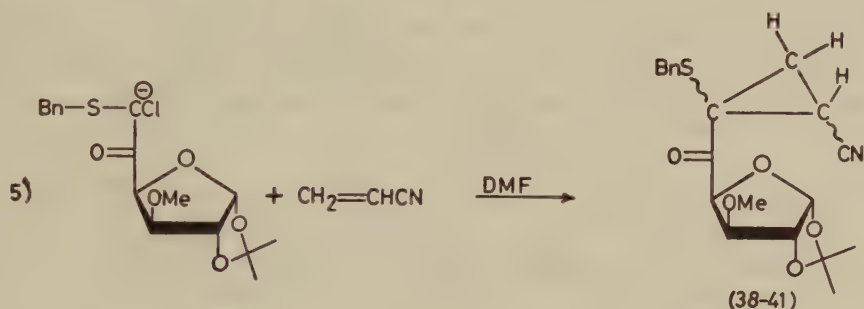


Mis en présence de 4,75 équivalents de CH_3COCl dans le THF, le carbanion généré par l'action de $t\text{-BuOK}$ sur (8), fournit après $\frac{1}{2}$ heure de reflux le composé (37) sous la forme d'un seul isomère géométrique Z avec un rendement de 49% (équation 4).

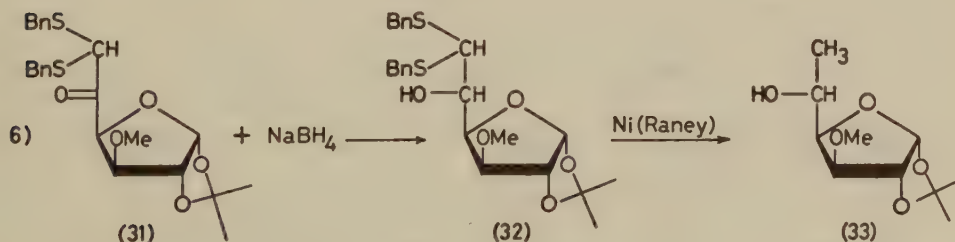


De manière analogue au cas précédent, l'emploi comme base de $n\text{-BuLi}$ conduit à la formation, dans des conditions identiques, des deux isomères de (37) dans des proportions de 50-50% avec un rendement de 9,5% seulement. Ce mélange renferme en outre une impureté non-séparable, visible en RMN.

Opposé à un équivalent d'acrylonitrile dans le DMF, le carbanion, généré par l'action de t-BuOK sur (8), fournit après 1 heure de réaction à -40°C et 12 heures à température ambiante, les composés cyclopropaniques (38-41) dans les proportions de 41,3; 25,6; 9,9; 23,2% respectivement, avec un rendement total de 54% (équation 5).



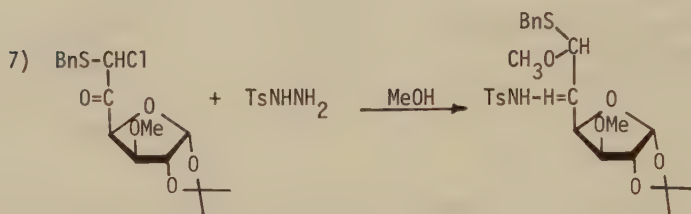
L'utilisation du mercaptal (31) comme précurseur en vue d'un marquage au deutérium du carbone C(5) d'un sucre de configuration D-gluc a été testée. Ainsi, la réduction de (31) par NaBH_4 fournit le composé (32) de configuration α -D-gluc avec un rendement de 70%. Cette configuration a été attribuée après désulfuration de (32) à l'aide de Ni(Raney) [145] dans l'éthanol, désulfuration qui fournit le désoxysucre (33) de configuration analogue à celle d'un échantillon authentique de configuration α -D-gluc préparé dans notre laboratoire [33] (équation 6).



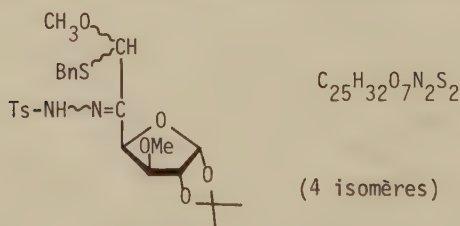
III.2.2. Comportement en présence de mononucléophiles dont l'hétéroatome porte deux hydrogènes mobiles.

Parmi les nucléophiles de ce type, nous avons essayé le tosylhydrazide, l'hydroxylamine et l'eau, les deux premiers surtout étant des réactifs spécifiques de la fonction carbonyle.

L' α -chloro- β -céto-sulfure (8) dissous dans du méthanol fournit en présence de 1,73 équivalents de tosylhydrazide, la tosylhydrazone ci-dessous (équation 7), dans laquelle le chlore a été substitué par un groupement méthoxy.



Ce composé ayant été obtenu avec un rendement de 13% seulement et par surcroît sous la forme de ses quatre isomères non-séparables, nous nous sommes contentés de le caractériser sur la base des spectres de masse, d'infrarouge, de RMN ainsi que de son analyse élémentaire. Ci-dessous nous en donnons les résultats.



MM : 536,67

Rf : 0,51 (hexane/AcOEt 1:1)

analyse : Calc. : C, 55,95; H, 6,01; N, 5,22; S, 11,95%
 Trouvé : C, 56,26; H, 6,14; N, 5,27; S, 12,10%

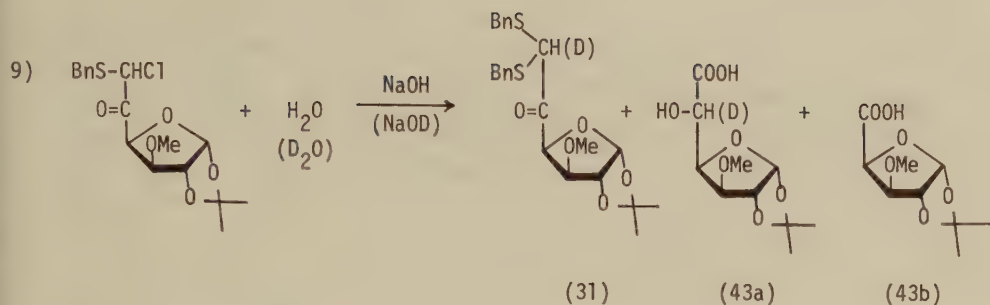
Produit de départ (mmol)	Réactif (mmol)	Tampon resp. base	Solvant	x %	(31) %	(42) %
1,48	1,49	AcOK/AcOH 3,2 mmol/3 ml	CH ₂ Cl ₂	0	13	37
2,96	3,23	CH ₃ ONa 7,4 ³ mmoles	CH ₂ Cl ₂ /EtOH	13	22	4
2,96	4,5	AcOK/AcOH 6,5 mmol/3 ml	CH ₂ Cl ₂	0	0	51

Tableau 13

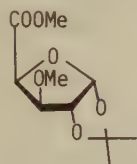
Le composé x n'ayant pas pu être obtenu à l'état de pureté sa structure n'a pu être déterminée que sur la base des spectres IR et RMN. On observe ainsi en IR les vibrations caractéristiques suivantes: 3240 (NH), 1730 (C=O), 1595, 1495, 1455 (Ph + Ar), 1385 et 1375 (CMe₂), 1345 cm⁻¹ (SO₂). En RMN dans le CDCl₃ on observe la présence de deux composés, qui sont probablement les deux diastéréoisomères de x. Ce spectre n'étant, à cause de sa complexité, pas entièrement interprétable, nous nous sommes contentés de la présence des pics caractéristiques suivants: méthyles du cycle dioxolanne à δ : 1,33 et 1,48; CH₃ tolyle à 2,04 et 2,19; H-C₁ à 6,05; systèmes aromatiques complexes entre 7 et 8; protons NH à 9,65 et 9,74.

D'autre part, cette structure nous a semblé assez satisfaisante (du point de vue strictement logique), puisqu'elle représenterait en fait l'intermédiaire conduisant au composé (42).

L'utilisation de l'eau dans le rôle du nucléophile, en présence d'ions hydroxydes conduit à la formation des composés de l'équation 9.



Ces composés ont été obtenus en traitant le substrat, en solution dans du THF, par 1,35 équivalents de NaOH 1 M à température ambiante. Par cette méthode, on obtient le mercaptal (31) avec un rendement de 44%, et un mélange d'acides uroniques (43a) et (43b) avec un rendement global de 43%. Il ne nous a pas été possible de séparer ces deux acides, raison pour laquelle nous les avons transformés en esters méthyliques; ce qui a permis leur purification. L'acide uronique (43b) n'ayant été obtenu qu'en faible quantité (23% du mélange) n'a été caractérisé que sur la base des spectres de masse, d'IR et de RMN, dont nous avons rassemblé ci-dessous les caractéristiques les plus importantes.



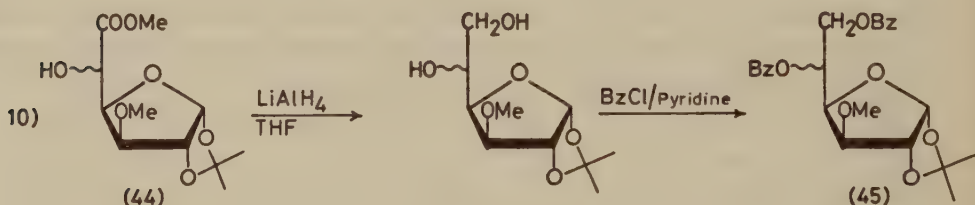
MM	: 232			
Rf	: 0,4 (éther/hexane 2:1)			
ir(film)	: 1764 et 1735 (C=O), 1375 large (CMe ₂)			
sm	: 85 (100), 87 (83,9), 217 (58,1) (M+Me), 43 (38,7) 143 (33,9), 116 (25,8), 173 (22,6), 73 (22,6), 59 (21), 115 (17,7), 129 (7,1).			
rmn	: (CDCl ₃)			
	1,33 et 1,47	2xs	2x3p	CMe ₂
	3,38	s	3p	OCH ₃
	3,78	s	3p	COOCH ₃

4,02	d	1p	H-C ₃
4,56	d	1p	H-C ₂
4,79	d	1p	H-C ₄
6,04	d	1p	H-C ₁

$$J_{1,2} = 3,5 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4} = 3,8 \text{ Hz}$$

La configuration β -L-ido ou α -D-gluco de l'acide uronique (43a) a été déterminée à la suite de la réduction de l'ester par LiAlH_4 en hexofurannose suivie de benzoylation qui fournit le composé (45) à l'état cristallin (équation 10). Par comparaison avec un échantillon authentique, ainsi que sur la base des valeurs de la littérature [146], nous avons pu attribuer la configuration α -D-gluco à l'acide uronique (43).

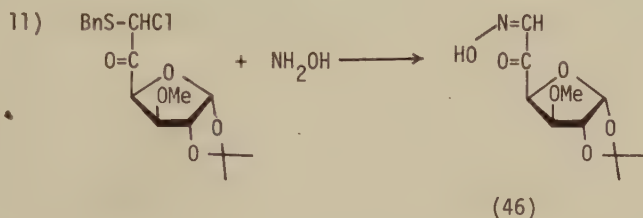


Le comportement de l' α -chloro- β -cétosulfure (8), face aux bases aqueuses, nous a paru intéressant pour accéder à des acides α -D-glucuroniques marqués par un deutérium en C₅.

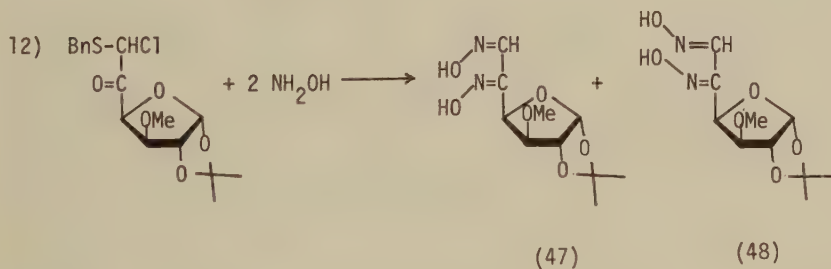
A cette fin, nous avons fait réagir 1,48 mmol de (8) en solution dans un mélange de 4 ml de THF et 4 ml de D₂O avec 2,5 mmoles de NaOD (équation 9). Après 1 heure $\frac{1}{2}$ de réaction, la solution brunâtre est concentrée au rotavapor afin d'éliminer le THF, et la phase aqueuse est extraite par 3x10 ml d'éther. Après séchage de l'éther sur MgSO_4 , filtration et évaporation, on obtient 300 mg (44%) de (31) qui, sur la base de son spectre de RMN dans le CDCl_3 a été deutérié à 70% sur le carbone C(6). La phase aqueuse, après acidification par du DCl, est extraite par 3x10 ml d'éther. La phase étherée, séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée, fournit 100 mg de l'acide uronique (43a) qui a incorporé, sur la base de son spectre de RMN, 78% de deutérium sur le carbone C(5). Il est à noter que nous

observons ici encore la présence de 20% d'acide α -D-xyluronique (43b).

Opposé à un léger excès d'hydroxylamine (1,08 équivalent) dans le t-BuOH, l' α -chloro- β -cétosulfure (8), conduit à la monoxime (46) de configuration anti, avec un rendement de 36% (équation 11).



La même réaction, effectuée dans un mélange de THF-méthanol 1:1 avec 4 équivalents d'hydroxylamine, conduit avec un rendement de 51% avec dioximes (47) et (48) dans un rapport de 1:1. Ces deux dioximes, de configuration relative amphi, ont pu être séparées par chromatographie sur colonne sèche de silica-gel Merck, avec de l'éther pur comme éluant (équation 12).

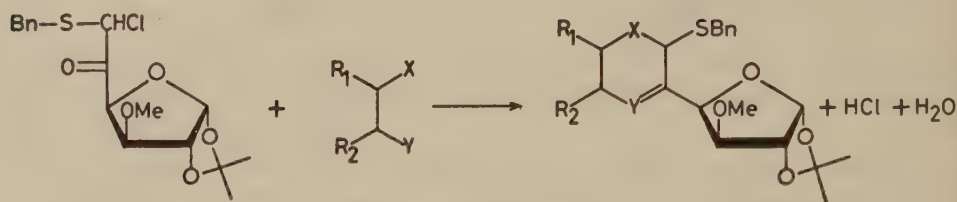


De ces deux réactions, celle conduisant à la monoxime s'est révélée la plus délicate. Celle-ci requiert en effet un contrôle strict de la stoechiométrie du réactif, puisqu'en présence d'un excès d'hydroxylamine la formation de dioxime ne peut pas être évitée. D'autre part, la réaction libérant le benzylsul-

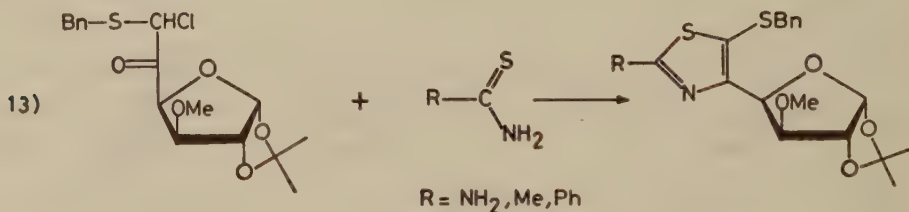
fure dans le milieu, ce dernier devient un compétiteur efficace face à l'hydroxylamine. Cette réaction parasite a pu être partiellement évitée lors de la préparation des dioximes, au cours de laquelle l'hydroxylamine est utilisée en excès.

III.2.3. Comportement en présence de binucléophiles.

L'action des réactifs binucléophiles sur l' α -chloro- β -cétosulfure (8) conduit à un certain nombre de produits de cyclisation selon l'équation générale suivante:



Notre substrat, confronté à la thiourée, le thioacétamide et le thiobenzamide conduit dans tous les cas à des C-nucléosides thiazoliques dont le carbone C(2) se trouve porteur d'un substituant amino, méthyle ou phényle respectivement (équation 13).



Tout comme pour les réactions avec les mononucléophiles, celles des binucléophiles se trouvent favorisées par l'adjonction d'une base encombrée dans le milieu qui capte le HCl formé (au cours de la réaction). L'utilisation d'une

Sur le tableau 14 ci-dessous, nous avons résumé les conditions générales de la synthèse, ainsi que les produits de cyclisation obtenus.

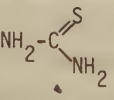
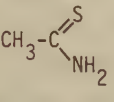
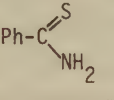
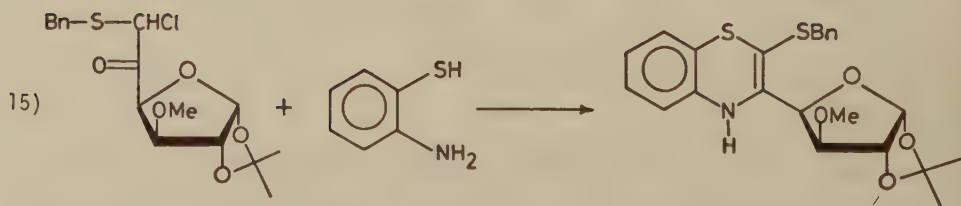
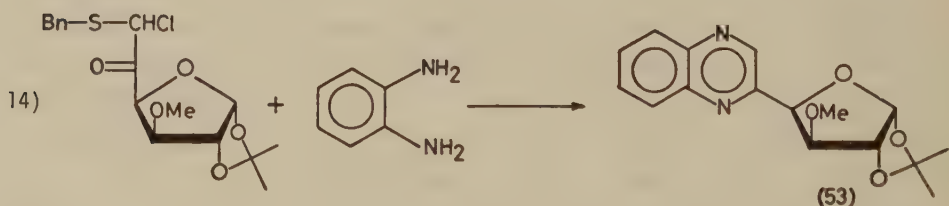
Réactif	mmol	Sucre (mmol)	Solvant	Base (mmol)	No du produit obtenu	Rendement
	30	2,94	EtOH	-	49	48,5 %
	5,92	1,48	THF	Et ₃ N (1,48)	51	44,0 %
	5,9	1,48	EtOH	Et ₃ N (7,0)	52	26,0 %
	2	1,48	THF	Et ₃ N (2,96)	53	48,0 %
	3,0 3,36 3,36	1,48 1,48 1,48	THF THF DMSO	0 MeONa (3,36) MeONa (3,36)	voir texte	
	3,6	1,48	THF	MeONa (3,0)	54	72,0 %
	3,5	1,48	THF	Et ₃ N (1,48)	-	0,0 %
	3,5	1,48	THF	Et ₃ N (1,5)	-	0,0 %

Tableau 14

base présente toutefois l'inconvénient de conduire à des mélanges réactionnels fortement colorés et difficiles à purifier. Il est d'autre part avantageux d'utiliser l'amide en excès et en concentration relativement élevée (entre 500 à 1000 mg dans 5 à 15 ml de solvant), ce qui, pour des raisons de solubilité, force le choix d'un solvant polaire protique tel que l'éthanol. Dans aucun cas nous n'avons observé de produits issus de la réaction de l'éthanol sur le substrat.

L'emploi de tétrahydrofuranne à la place de l'éthanol comme solvant n'a amélioré le rendement que dans le cas du 2-méthyl-thiazole (51) qui passe de 22 %, lorsque la réaction est effectuée dans l'éthanol en présence de 9,9 équivalents de thioacétamide, à 44% lorsqu'elle se déroule dans le THF en présence de 4 équivalents de réactif.

En présence de cycles aromatiques ortho-disubstitués par des fonctions nucléophiles telles que NH_2 et NH_2 , ou NH_2 et SH , l' α -chloro- β -cétosulfure (8) conduit à la formation d'une 2-(1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-4-tétrofurannosyl)-benzo-1,4-diazine (53) ou d'une benzothiazine (équations 14 et 15).



Alors que la préparation de la benzodiazine (53) n'a pas posé de problème particulier, celle de la benzothiazine s'est révélée beaucoup plus complexe, puisqu'il n'a pas été possible de l'obtenir à l'état de pureté.

Dans un premier temps, nous avons fait réagir notre substrat avec deux équivalents d'ortho-amino-thiophénol dans le THF sous azote en absence de base. Il en est résulté un mélange réactionnel se manifestant par une longue trainée en CCM dans différents systèmes de migration (éther/hexane et hexane/AcOEt, tous deux en proportions variables). Les conditions de la réaction se trouvent nettement améliorées lorsqu'on traite l'ortho-amino-thiophénol par un équivalent de MeONa dans le THF sous azote, et que l'on ajoute sur la base conjugée ainsi formée une solution de 0,45 équivalents du sucre (8) dans le THF. Après 3 passages consécutifs sur colonne sèche de silicagel Merck et sur colonne Merck prête à l'emploi pour la CLBP (éther/hexane 1:1 et 3:1), on obtient un sirop jaune pâle qui, sur la base de la RMN, est constitué de 3 produits non-séparables. La présence prépondérante de la benzothiazine dans ce mélange est démontrée par la spectroscopie.

En spectrométrie de masse, on observe les pics M^+ à $m/e=443$ (100%); M^+-Me à $m/e = 428$ (7,8%), et tropylium à $m/e=91$ (32,2%). L'absence de la vibration $C=O$ à 1700 cm^{-1} en IR (Figure 21) indique sans ambiguïté que la condensation avec le groupement amino à ce niveau a bien eu lieu. La présence des vibrations $N-H$ à 3385 cm^{-1} et $C=C$, assez intenses, à 1585 cm^{-1} sont en faveur d'une structure du type énamino. L'absorption intense à 1615 cm^{-1} pourrait représenter un groupement imino, tandis que celles encore plus intenses à 1465 et 1428 cm^{-1} seraient la conséquence des vibrations de l'hétérocycle. De plus, le test négatif des halogènes constitue un indice supplémentaire quant à la fermeture du cycle.

L'examen du spectre RMN dans le $CDCl_3$, que nous n'avons pas pu entièrement dépouiller à cause de sa complexité, nous donne néanmoins un certain nombre de renseignements au sujet de la structure des composés majeurs présents dans le mélange. Dans un premier temps, nous pouvons constater, sur la base des signaux de $H-C_1$, $H-C_4$ et $H-C_2$, la présence de 3 types de composés différents, dont un est nettement minoritaire et qui sont tous différents du produit de départ. En plus des signaux correspondant aux protons du cycle furannique, il est possible

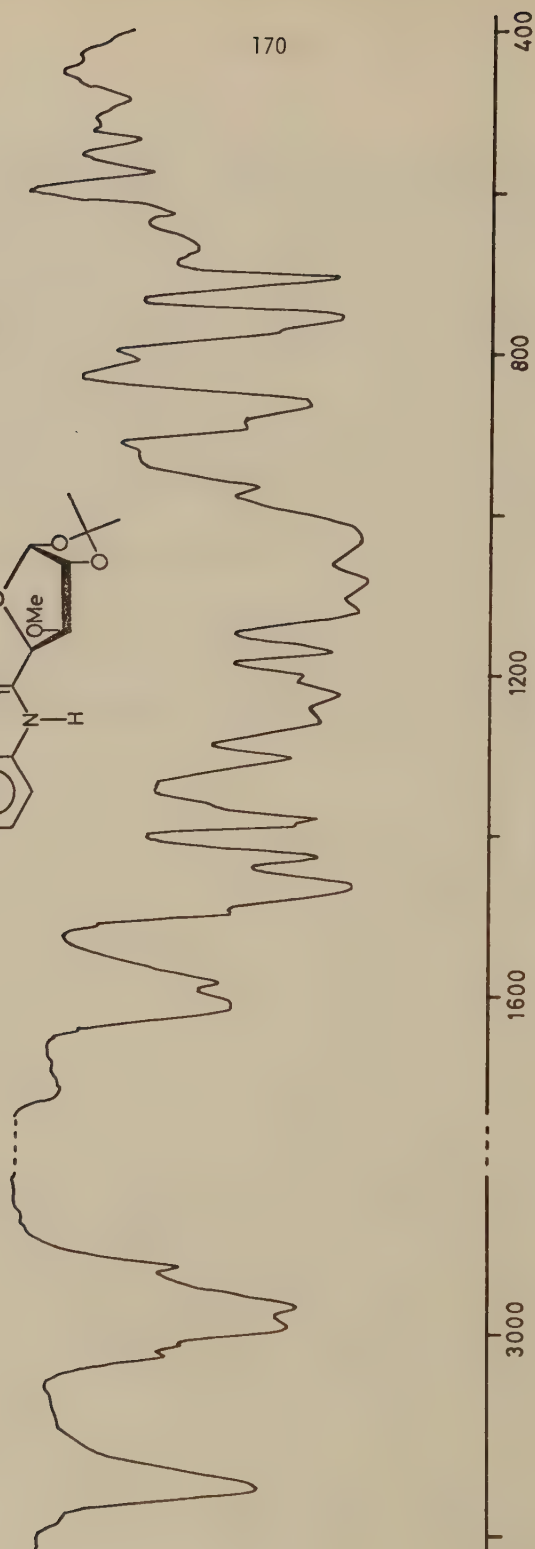
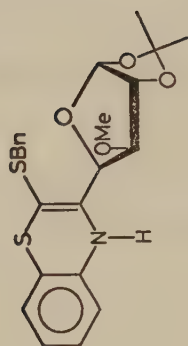


Figure 21
Spectre IR de la benzothiazine (film)

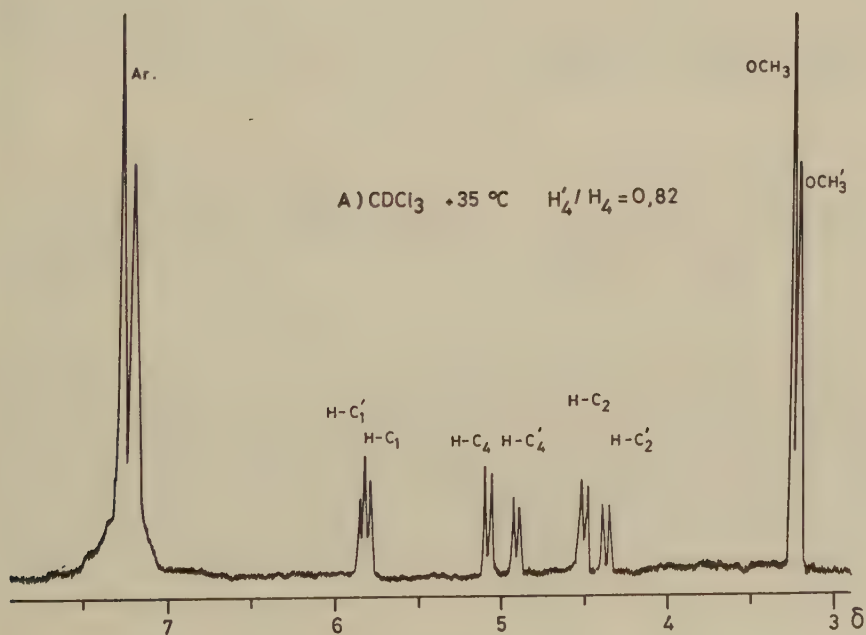
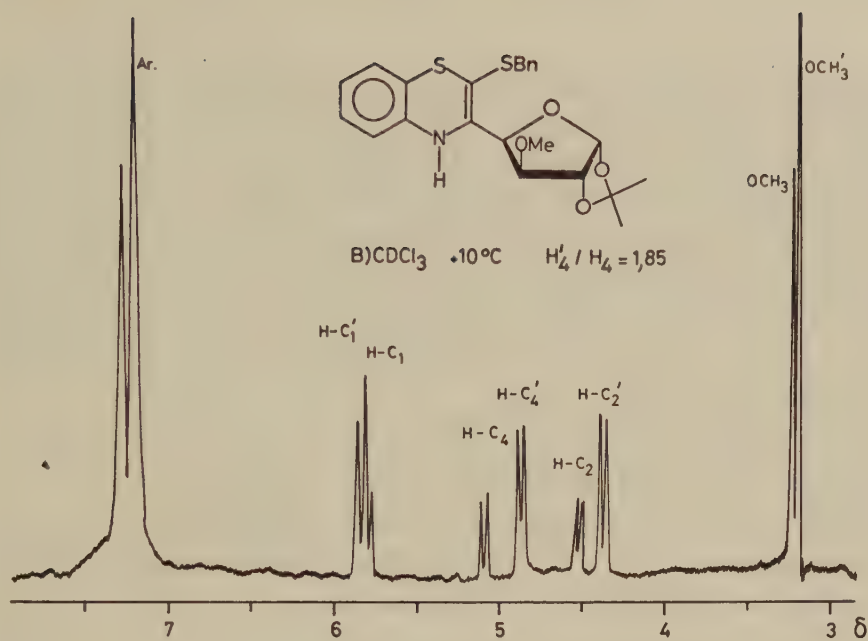


Figure 22

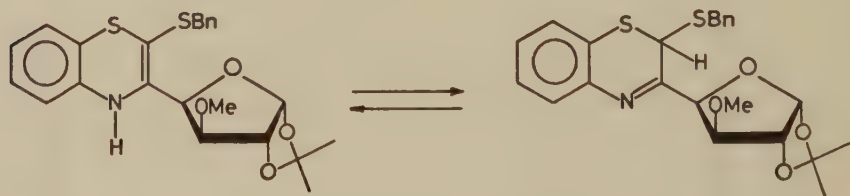
de déceler la présence d'un système aromatique complexe dont l'intégrale représente environ 9 protons, ainsi que du OCH_3 et des C-CH_3 du cycle dioxolanne. Dans le mélange, les deux composés majeurs (qui représentent environ 80%) sont reliés par un équilibre comme le montre la RMN à température variable, représentée sur la figure 22. Sur cette figure nous n'avons indiqué que les signaux attribuables sans ambiguïté, tels que ceux provenant des protons aromatiques entre $\delta = 7,05$ à $7,5$, des deux protons $\text{H-C}(1)$ à $\delta = 5,8$ et $5,84$, des deux protons $\text{H-C}(4)$ à $\delta = 4,91$ et $5,08$, des deux protons $\text{H-C}(2)$ à $\delta = 4,37$ et $4,50$ et enfin des deux groupements O-CH_3 à $\delta = 7,20$ et $7,23$.

A $+35^\circ\text{C}$ l'isomère mineur, dont tous les protons, à l'exception du $\text{H-C}(1)$, sont blindés, constitue les 45% du mélange.

A $+10^\circ\text{C}$ la situation est inversée, puisque le composé dont tous les protons, à l'exception de $\text{H-C}(1)$, sont blindés devient majeur dans le mélange et en constitue dès lors les 65%.

A -10°C la situation n'a pas visiblement évolué, alors qu'à 50°C le produit est entièrement décomposé.

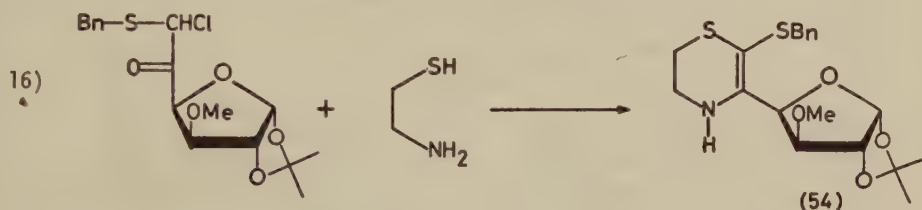
Sur la base des observations ci-dessus, nous pouvons donc admettre la structure proposée. La présence d'un équilibre entre deux composés pourrait s'expliquer d'après l'équation ci-dessous:



La distinction entre les deux termes de cet équilibre serait aisée en RMN s'il avait été possible de retrouver sur le spectre les pics provenant du proton NH de la forme énamino, ou du proton C-H de la forme imino. Le spectre IR plaide en faveur d'un équilibre de ce type à cause des deux bandes d'absorption à 1615 et 1585 cm^{-1} qui représenteraient les formes imino et énamino respective-

ment. Relevons encore que la même réaction effectuée dans des conditions identiques dans le DMSO a nettement moins bien marché. En effet, avec le THF comme solvant, on obtient à partir de 550 mg de l' α -chloro- β -cétosulfure (8) 590 mg de sirop constitué par les trois produits cités ci-dessus, alors que dans le DMSO, on obtient que 210 mg du même sirop nettement plus coloré.

L'utilisation d'un binucléophile tel que la cystéamine conduit avec un bon rendement (72%) à la 5,6-dihydro-1,4-thiazine (54) (équation 16).



Ici, tout comme avec les mononucléophiles, l'utilisation de la base conjuguée de la cystéamine joue un rôle favorable tant sur l'univocité de la réaction que sur son rendement.

L'établissement de la structure énamino de la molécule a été effectué sur la base de ses spectres IR et RMN que nous avons représentés sur les figures 23 et 24.

Sur le spectre IR il est ainsi possible d'observer les vibrations caractéristiques de la fonction énamino à 3420 (NH) et 1590 cm^{-1} (C=C). Notons encore l'absence de la bande de vibration à 1615 cm^{-1} que nous avons attribué à la forme imino (C=N) dans le cas de la benzothiazine. L'absence de la forme imino est par ailleurs confirmée par la RMN qui témoigne de la présence d'un seul type de composé tant dans le CDCl_3 que dans le DMSO-d_6 . Dans ce dernier solvant, on observe un couplage d'environ 4 Hz entre le proton de l' amino et les protons méthyléniques portés par le carbone adjacent. La mobilité du proton porté par l'azote a pu être démontrée par son échange rapide contre du deutérium dans le DMSO-d_6 en présence de D_2O et d'une quantité catalytique de K_2CO_3 . Des enregistrements effectués dans le DMSO-d_6 à des températures variant entre 25 et 100°C n'ont pas fait apparaître un autre composé. Sur la base de ces différentes

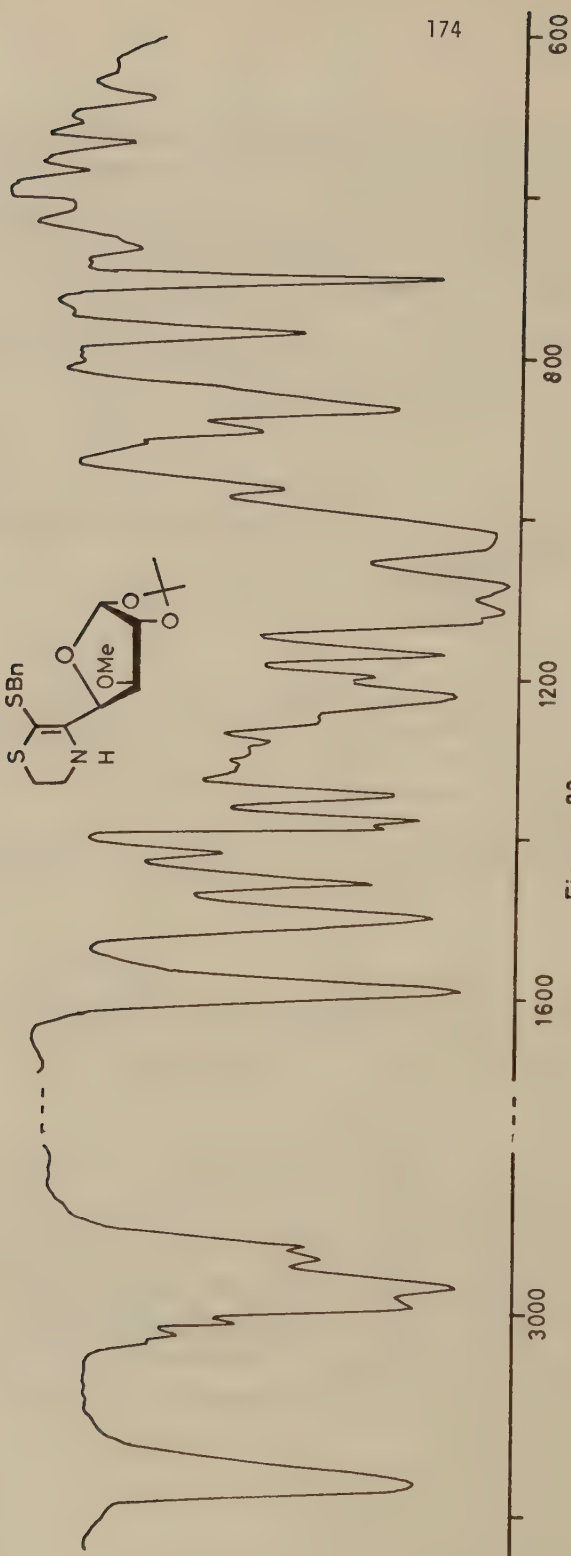
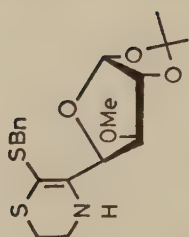


Figure 23
Spectre IR de la dihydrothiazine (pastille)

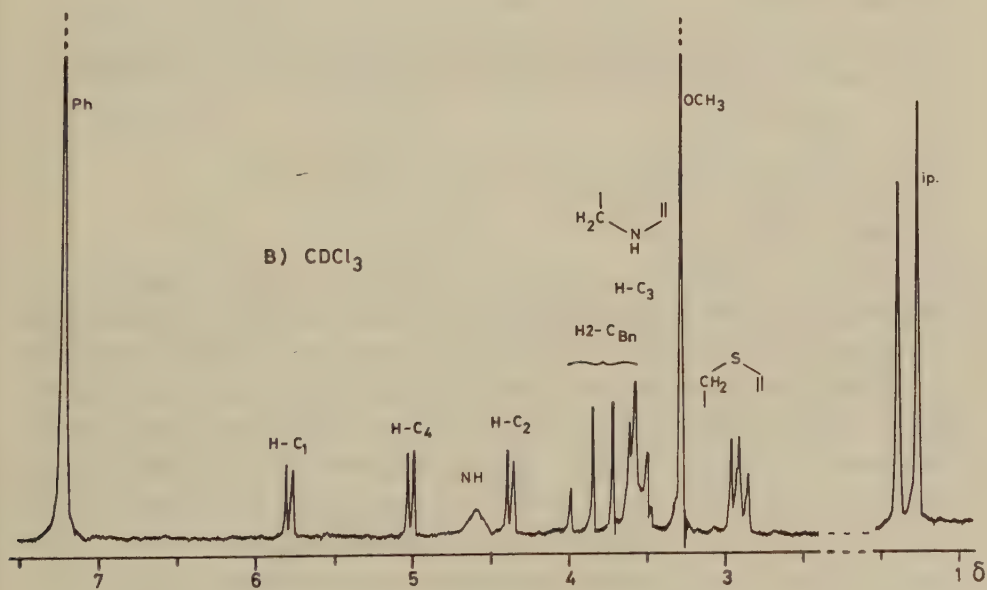
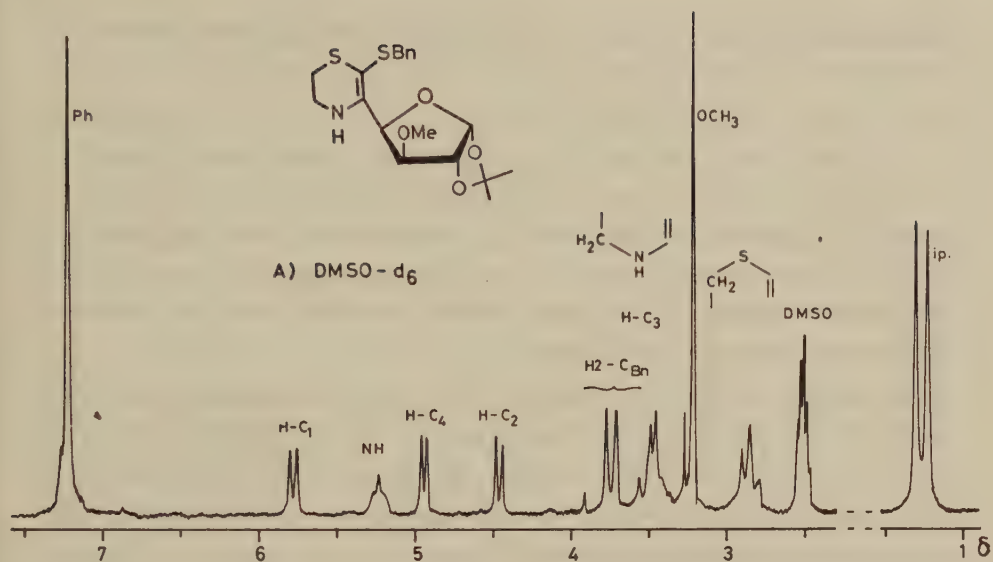


Figure 24

observations, le composé (54) se trouve donc bien sous la forme énamino et non imino.

Notre substrat, opposé à des réactifs binucléophiles tels que l'éthanolamine et l'éthylènediamine, n'a dans aucun cas conduit aux produits de cyclisation attendus. Dans ces conditions douces, que l'on rencontre lorsqu'on utilise comme solvant du THF et comme base de la triéthylamine, aucune réaction n'a lieu même après une période de 12 heures (CCM), tandis qu'en forçant les conditions par l'emploi de sels de mercure et en chauffant, seuls des produits de décomposition ont pu être observés.

Nous aimerions relever ici ce dernier point, qui est de portée générale pour toutes nos expériences au cours desquelles, soit un ion chlorure, soit un ion sulfure sont libérés dans le milieu. Dans tous les cas l'adjonction d'un sel de mercure ou d'argent dans le milieu réactionnel nous ont conduit à des mélanges complexes, impossibles à purifier.

III.3. DISCUSSION

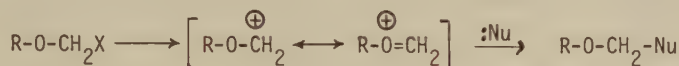
III.3.1. Mononucléophiles dont l'hétéroatome ne porte qu'un seul hydrogène et bases.

III.3.1.1. Mononucléophiles.

A) Aspects mécanistiques.

Nous avons vu au cours de l'exposé de nos résultats, la grande réactivité du 6-S-Benzyl-6-chloro-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-6-thiohexofuranno-5-ulose 6R et 6S (8) face à des agents nucléophiles. Le carbone C(6), siège de la substitution nucléophile est à la fois porteur d'un reste alkylthio et d'une fonction carbonyle, tous deux susceptibles de participer activement à la formation du nouveau composé et donc d'influencer la vitesse de la réaction. Ceci est illustré par le fait que les α -halogéno-éthers sont tellement réactifs qu'il est impossible de mesurer leur vitesse d'hydrolyse [147]. A titre d'exemple, citons le cas du chloro-diméthyléther, qui est hydrolysé avec une vitesse 10^{13} fois plus élevée que le chloropropane. Cette réactivité spectacu-

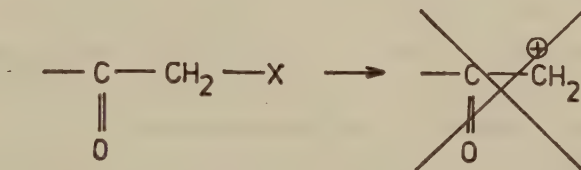
laire de l' α -halo-éther est due à la stabilisation d'un carbocation intermédiaire par l'une des paires d'électrons non-liants de l'oxygène [148-150].



La participation des paires d'électrons non-liantes du soufre à la stabilisation d'une charge positive portée par un atome de carbone adjacent a été, quant à elle, démontrée sur la base des vitesses d'hydrolyse de méthylglycosides contenant un atome de soufre dans le cycle pyranique [151]. En effet, les méthyl-5-thio- β -D-xylopyranoside-S-oxyde et S,S-dioxyde ne subissent pas d'hydrolyse acide après 100 heures à 75° C, tandis que le méthyl-5-thio- β -D-xylopyranoside est hydrolysé en 1 heure dans les mêmes conditions.

Cette stabilisation de la charge positive de l'intermédiaire fait que les substitutions nucléophiles opérées sur les α -haloéthers et thioéthers obéissent de préférence à une cinétique du 1er ordre [147].

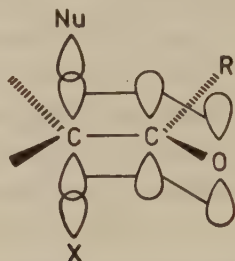
Lorsque le carbone siège de la substitution nucléophile est porteur d'une fonction C=O, ce type de mécanisme n'est plus possible. En effet, l'existence d'une charge positive située sur un carbone adjacent à un carbonyle est hautement improbable:



Toutefois, les α -halogénocétone étant elles aussi très réactives face à des agents nucléophiles, le groupement carbonyle semble contribuer activement à faciliter la substitution. Ceci est illustré par les exemples ci-dessous dans lesquels nous avons montré les réactivités relatives, envers du KI, des chloroacétophénone et chloroacétone par rapport au 1-chlorobutane dans l'acétone à 50° C [152].

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	$V = 1$
$\text{Ph-CO-CH}_2\text{Cl}$	$V = 100000$
$\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{Cl}$	$V = 36000$

Il est généralement admis que cette participation intervient au niveau de l'état de transition, formé selon une cinétique d'ordre 2, qui peut être stabilisé par recouvrement avec l'orbitale π du carbonyle [153]:



Notre substrat est donc porteur de deux groupements susceptibles d'assister des substitutions nucléophiles, mais antagonistes du point de vue mécanistique puisque l'un favorise les SN_1 , l'autre les SN_2 . Dans l'expérience suivante, nous avons mesuré les vitesses de réaction de l' α -chloro- β -céto-sulfure (8) en présence de concentrations variables de benzylmercaptan dans le CCl_4 à $35^\circ C$. La réaction a été suivie par RMN, en observant la disparition des signaux correspondant aux protons H-C(6) des 2 diastéréoisomères de (8). Ou alternativement, il est aussi possible d'observer l'apparition du signal correspondant au proton H-C(6) du mercaptal (31).

Nous avons résumé sur le tableau 15 les résultats de ces expériences. Dans ce tableau les différents composés sont exprimés en concentrations molaires. Le $t_{1/2}$ de la réaction, à savoir le temps nécessaire pour la transformation de 50% des molécules, a été exprimé en minutes.

Sur la base du tableau 15 nous pouvons voir que la concentration du réactif, à savoir le benzylmercaptan intervient directement, et d'une façon pratiquement linéaire, sur la vitesse de la réaction. En effet, lorsque les concentrations de sucre et de réactif sont dans un rapport de 1, la vitesse est environ deux fois plus petite que lorsque le réactif est deux fois plus concentré que le sucre, et d'environ 10 fois plus faible que lorsque le réactif est 10 fois plus concentré que le sucre.

Réaction :

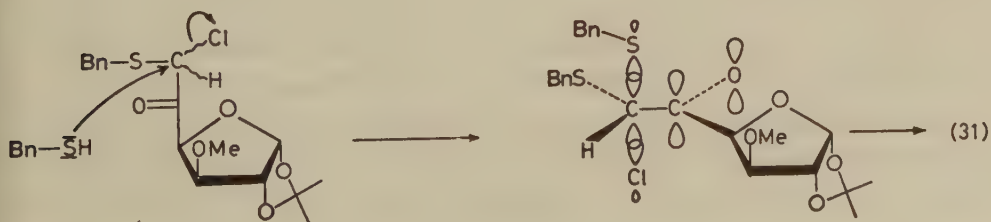
$$\text{BnS}-\text{CHCl}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}(\text{OMe})_2 + \text{BnSH} \xrightarrow{\text{Et}_3\text{N}}$$

Solvant: CCl_4
Température: 35°C

Expérience No	[Sucre/ (M)	[Et_3N] (M)	[BnSH] (M)	$t_{1/2}$ (min)
1	0,42	0,42	0,47	10
2	0,34	0,34	0,68	4
3	0,33	0,33	3,3	<1

Tableau 15

Sur la base de ces observations, il nous semble donc raisonnable d'admettre un mécanisme du type $\text{S}_\text{N}2$, et par conséquent une participation du réactif à l'état de transition.



La base joue un rôle important dans toutes ces réactions, puisque sans elle, et même avec un excès de réactif, il reste encore 45% de sucre non transformé après un délai de 48 heures. Nous avons attribué cet effet à un déplacement de l'équilibre Benzylmercaptan-Benzylsulfure en faveur de la forme la plus nucléophile du soufre.



B) Aspects stéréochimiques.

La chloration du 6-S-benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-6-thiohexofurano-5-ulose (8) par le SO_2Cl_2 dans le CCl_4 conduit aux deux diastéréoisomères 6R et 6S de (8) en proportion égales (chap. I). Ceux-ci étant nettement différenciés en RMN (cf figure 9), il est aisé de déceler rapidement tout changement dans ces proportions. Nous avons ainsi remarqué que mis en présence d'une trace de base (Et_3N , K_2CO_3 , NaHCO_3 , MeONa), les deux composés se rééquilibrent et passent d'un rapport de 1 (50:50%) à un rapport de 2 (67:33%). Ceci plaide en faveur d'une stabilité thermodynamique plus grande de l'un des deux diastéréoisomères. Nous avons cherché l'origine de cette différence de stabilité dans les encombrements stériques des deux diastéréoisomères placés dans leur conformation privilégiée. Pour cela nous avons dû émettre un certain nombre d'hypothèses, que nous n'avons évidemment pas voulues absolues, mais qui nous ont permis, avec l'appui des données de la littérature, d'aboutir à un certain nombre de conclusions intéressantes. Nous avons donc admis que la conformation au niveau de la liaison C(4)-C(5) (cycle furannique-carbonyle) n'était pas considérablement influencée par la présence d'un atome de chlore sur le carbone C(6), c'est-à-dire que le carbonyle reste en relation pratiquement éclipsée avec la liaison C(4)-O(4) (cf chapitre I). Ceci étant admis, il s'agit de déterminer les conformères privilégiés au niveau de la liaison C(5)-C(6). D'après la littérature, l' α -chloroacétophénone [154] ainsi que différentes acétophénones monosubstituées en α par Cl, Br, I, CN, OH, Ph [155] adoptent toutes une conformation dans laquelle le substituant éclipe le groupement carbonyle. Cette conformation semble

d'ailleurs confirmée dans notre cas par la fréquence d'absorption IR du carbonyle qui, dans le cas du dérivé monohalogéné se trouve déplacé de 30 cm^{-1} vers les plus hautes fréquences par rapport à celle du composé non-halogéné (tableau 2). La figure 25A ci-dessous résume d'une manière visuelle la situation que nous venons de décrire.

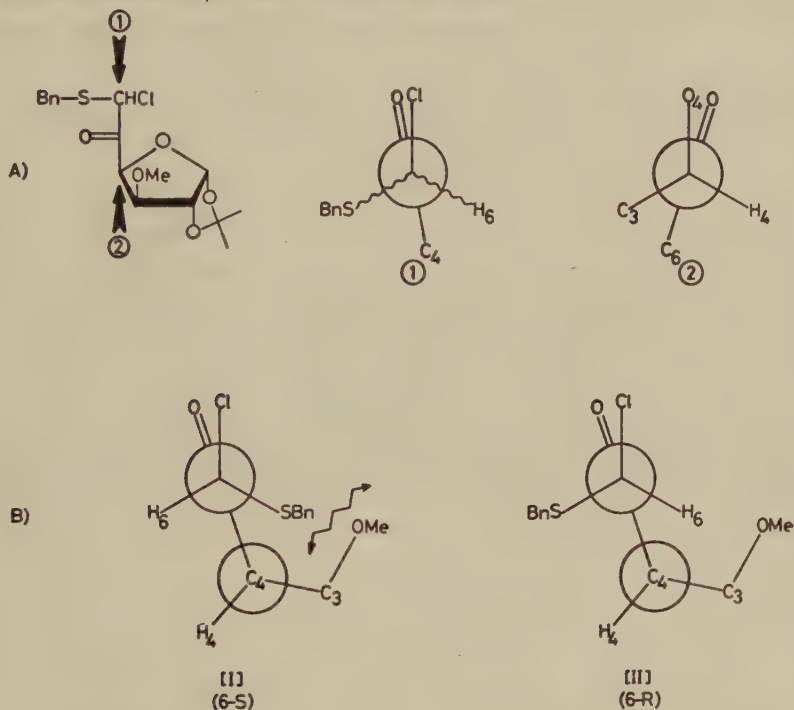


Figure 25

Ces conformations privilégiées admises, nous avons cherché si l'un des deux diastéréoisomères de (8) présentait un encombrement stérique plus prononcé que l'autre. Pour cela nous nous sommes évidemment basés sur les modèles moléculaires. Ceux-ci nous montrent qu'il existe effectivement une interaction stérique défavorable entre les groupements thiobenzyle et 3-O-méthyle dans le diastéréoisomère dont le carbone $\text{C}(6)$ possède la configuration $\underline{\text{S}}$ (figure 25B, projection [I]). Cette interaction étant absente dans le diastéréoisomère dont le carbone $\text{C}(6)$ possède la configuration $\underline{\text{R}}$, ce dernier sera plus stable du point de vue thermodynamique (figure 25B, projection [II]).

Afin de confirmer ou d'infirmer cette interprétation, nous avons fait appel à la RMN. L'examen du spectre de RMN de (8) dans le CDCl_3 nous apprend que le proton H-C(6) de l'isomère le plus stable de configuration $6R$ est plus déblindé ($\delta=5,76$) que le proton H-C(6) de l'isomère le moins abondant de configuration $6S$ ($\delta=5,6$). Ces protons se trouvant dans les deux cas dans une même zone d'anisotropie du carbonyle, leur différence de déplacement chimique ne peut pas provenir de cette fonction. Cette différence devient toutefois compréhensible si l'on considère que dans l'isomère $6R$ le proton H-C(6) se trouve placé dans la proximité immédiate de l'oxygène du groupement 3-O-méthyle, ce qui n'est pas le cas dans l'isomère $6S$ (figure 25B).

Le proton H-C(4) se trouve quant à lui plus blindé ($\delta=4,89$) dans l'isomère le plus abondant $6R$ que dans l'isomère $6S$ ($\delta=5,02$) mineur. Cette différence de déplacement chimique pourrait être expliquée par le fait que la fonction carbonyle, dans le but de diminuer la compression stérique entre les groupements thiobenzyle et 3-O-méthyle, va abandonner sa conformation éclipsée avec la liaison C(4)-O(4) et pivoter de telle manière que le proton H-C(4) se rapproche du plan nodal du carbonyle (figure 26). Cette situation ne se présente pas dans le cas du diastéréoisomère $6R$.

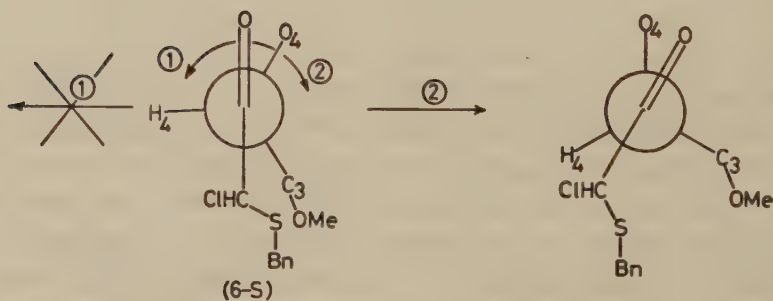
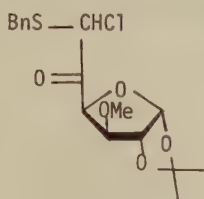


Figure 26

Les configurations absolues de chaque diastéréoisomère étant ainsi établies, nous avons essayé de déterminer la contribution de chacun d'eux au pouvoir rotatoire. Pour cela nous avons mesuré l' α_D d'une solution contenant 50-50% des deux isomères. Cette mesure effectuée, nous avons ajouté à la solution une goutte d' Et_3N provoquant la rééquilibration du mélange (67% R - 33% S), dont nous avons repris le pouvoir rotatoire.



Mesure du pouvoir rotatoire:

$T = 27^\circ \text{C}$

$C = 1,552 \text{ CHCl}_3$

Mélange 50% R - 50% S : $[\alpha]_D^{27} = -106,31^\circ$

Mélange 67% R - 33% S : $[\alpha]_D^{27} = -113,4^\circ$

$$[\alpha]_D \quad \begin{cases} 8 \text{ } \underline{R} & = -127,6^\circ \\ 8 \text{ } \underline{S} & = -85,0^\circ \end{cases}$$

Ces résultats indiquent donc que le carbone C(6), de configuration absolue R apporte une contribution négative à l' α_D de la molécule, alors que le carbone C(6) de configuration S, y apporte la contribution inverse.

La réaction de l' α -chloro- β -céto-sulfure (8) avec des nucléophiles simples de type R-SH et R-OH conduit donc avec des bons rendements aux produits de substitution attendus.

Dans les conditions utilisées au cours de la réaction de l'éthylsulfure avec le sucre chloré (8), on n'observe pas de rééquilibration, puisque partant d'un mélange de 50-50% des deux diastéréoisomères 6R et 6S de (8), on obtient les deux diastéréoisomères de (34) dans les mêmes proportions. La réaction a donc lieu soit avec une rétention, soit avec une inversion totale de la configuration du carbone C(6). Le mécanisme de type $\text{S}_\text{N}1$ étant défavorisé pour ce type de substrat, c'est le second cas qui nous semble le plus probable. La solvolysé de (8) dans du méthanol conduit par contre à un mélange rééquilibré des deux isomères de (35). Ces deux composés, qui sont bien distincts en CCM ($R_f=0,44$ pour le produit majeur et 0,37 pour le mineur, dans l'éther/hexane 2:1), n'ont pas pu être séparés, à cause de leur interconversion rapide. D'une manière analogue à l' α -chloro- β -céto-sulfure, le carbone C(6) de l'isomère majeur doit posséder la confi-

guration R (H-C(6) plus déblindé et H-C(4) plus blindé que ceux de l'isomère mineur, dans le CDCl_3). Deux types d'explications peuvent être trouvées pour ce résultat. La première serait que le mélange réactionnel se rééquilibre avant la substitution, qui devrait alors se dérouler avec une rétention totale de configuration. Ceci impliquerait une réaction, improbable, selon un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$. La seconde suppose que la substitution a lieu avant la rééquilibration, ce qui à notre avis est plus satisfaisant puisque le milieu n'est à aucun moment basique et que le composé (35) est davantage sujet à la rééquilibration que (8).

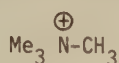
III.3.1.2. Comportement en présence de bases.

A) Régiosélectivité.

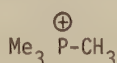
L' α -chloro- β -cétosulfure (8) possède potentiellement deux sites susceptibles de présenter une acidité accrue des hydrogènes, à savoir les carbones C(4) et C(6). La plus grande mobilité de l'hydrogène H-C(6) est aisément mise en évidence par des expériences d'échange isotopique, effectuées dans le CDCl_3 en présence de D_2O . Il est intéressant de relever qu'en présence de D_2O sans catalyseur, aucune échange n'est observé après une période de 12 heures, tandis qu'en présence d'une trace de K_2CO_3 l'échange est total après environ 4 heures, avec agitation intermittente de tube.

La différence d'acidité entre les protons H-C(6) et H-C(4), tous deux situés en position α du carbonyle, s'explique par la nature des substituants fixés sur ces carbones. Ceux-ci sont, pour le carbone C(4), l'oxygène du cycle furannique, le groupement carbonyle, et le carbone C(3) du sucre, et pour le carbone C(6), le chlore, le reste thiobenzyle, et le groupement carbonyle. Les deux sites portant des groupements électroattracteurs, capables de stabiliser la formation des carbanions, c'est finalement la fonction thioéther qui va jouer un rôle déterminant sur l'acidité relative de ces deux hydrogènes. Cette propriété particulière rattachée à l'atome de soufre a été attribuée à la présence d'orbitales d vacantes, dans lesquelles la charge négative peut venir se stabiliser (voir aussi chapitre II: ylides du soufre). Ces orbitales étant inexistantes dans l'atome d'oxygène, la stabilisation des carbanions

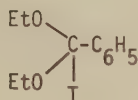
situés en α de cet atome ne pourra se faire que par son seul effet électro-attracteur. Cette différence de pouvoir stabilisateur d'une charge négative portée par un carbone adjacent à un hétéroatome possédant, ou ne possédant pas d'orbitales d vacantes est illustrée par l'exemple ci-dessous, qui montre les vitesses relatives d'échange isotopique, catalysé par une base [156]:



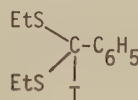
$$V_{\text{relative}} = 1$$



$$V_{\text{relative}} = 2,4 \cdot 10^6$$



$$V_{\text{relative}} = 1$$



$$V_{\text{relative}} = 10^6$$

Par l'action d'une base forte sur l' α -chloro- β -cétosulfure (8), nous formerons donc d'une manière régiosélective le carbanion en C(6) stabilisé à la fois par les groupements thiobenzyle, carbonyle et chloro.

B) Structure [157-159]

Un carbanion simple tel que CH_3^- peut présenter, à priori, deux types d'hybridations:

Dans le premier, le carbone possède une hybridation sp^2 trigonale. La charge négative se trouve placée dans une orbitale p, perpendiculaire au plan des trois orbitales sp^2 liant les atomes d'hydrogène (figure 27A).

Dans le deuxième, la charge négative se trouve dans l'une des orbitales du carbone tétragonal, hybridé sp^3 . Dans ce cas deux structures pyramidales équivalentes sont possibles (figure 27B).

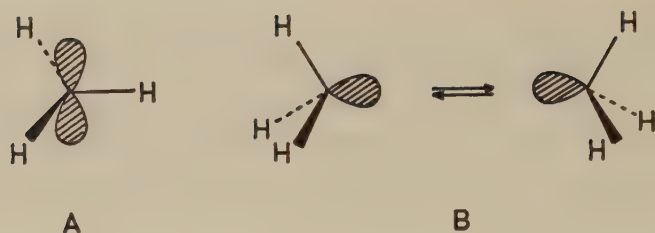


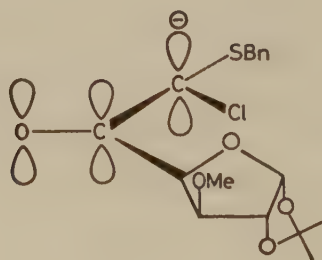
Figure 27

D'une manière générale un carbanion simple tel que par exemple CH_3^- , qui n'a par ailleurs fait l'objet que d'un certain nombre d'études théoriques [156b], devrait présenter une structure pyramidale. En effet, dans ce cas la paire électronique se trouve dans une orbitale sp^3 qui possède 25% de caractère s. Une structure plane du carbanion impliquerait que la paire électronique se trouve dans une orbitale p, situation qui lui est nettement moins favorable du point de vue de la stabilité.

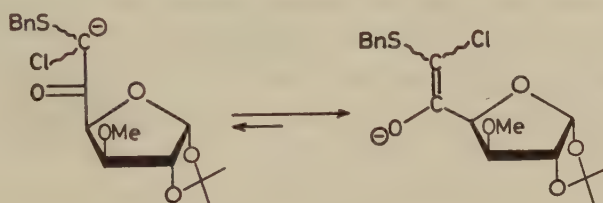
Il existe toutefois d'autres facteurs, d'ordre stérique ou électronique, qui peuvent favoriser la structure plane d'un carbanion. Ceci est notamment le cas lorsque ce dernier est stabilisé par un groupement CN, C=O, ou NO_2 adjacent, dans lequel la charge négative peut se délocaliser par effet de conjugaison.

Un certain nombre de caractéristiques structurales seront donc déterminantes quant à la structure plane ou pyramidale d'un carbanion [160].

Sur la base de ces considérations il nous a paru raisonnable d'attribuer une structure plane au carbanion généré par l'action d'une base forte sur l' α -chloro- β -céto-sulfure (8).



Un argument expérimental en faveur de cette structure nous a été fourni par le spectre IR, effectué sur le résidu sirupeux obtenu après concentration du mélange brut de la réaction générant le carbanion, qui montre un déplacement de la vibration du carbonyle vers les petites fréquences ($\nu_{C=O} = 1560 \text{ cm}^{-1}$). Cette observation indique clairement une forte délocalisation de la charge négative dans le carbonyle voisin. Nous sommes par conséquent en présence d'un équilibre nettement déplacé en faveur d'un énolate, ce qui requiert une hybridation sp^2 du carbanion.



C) Réactivité

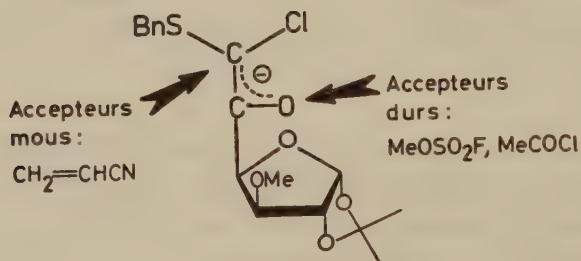
Le traitement du sucre monochloré (8) par une base a donc pour effet de modifier profondément sa réactivité, qui devient dès lors essentiellement nucléophile. D'autre part, la charge négative étant susceptible de se trouver sur deux sites différents, nous sommes en présence d'une espèce ambidente susceptible d'être alkylée soit sur le carbone C(6), soit sur l'oxygène énolique. L'orientation de l'attaque du réactif est assez complexe, puisqu'elle dépend de facteurs aussi divers que le solvant, l'électrophile, le cation et la température [161]. Les solvants polaires aprotiques et les cations possédant une taille relativement importante ($R_4N^+ > K^+ > Na^+ > Li^+$), qui ont tendance à se dissocier de l'anion, vont favoriser l'O-alkylation. D'une manière générale, on peut dire que tout facteur augmentant la concentration de l'énolate dans le milieu augmentera simultanément ce dernier type d'alkylation, pour autant que l'oxygène ne soit pas associé avec le cation métallique ou un solvant capable de former des liaisons hydrogènes (polaires protiques).

La théorie des acides et bases durs et mous [162] a permis d'expliquer avec un certain succès le comportement de ces nucléophiles ambidents, comportement qui

va dépendre des duretés et molleses relatives des centres entrant en réaction. Ainsi, un électrophile, ou accepteur mou aura une plus grande affinité pour un nucléophile, ou donneur mou, tandis qu'un électrophile, ou accepteur dur témoignera lui d'une plus grande affinité pour un électrophile, ou accepteur dur.

Sur la base de ces considérations, il devrait donc être possible d'alkyler sélectivement l'énolate formé à partir du composé (8), selon la nature de l'électrophile (accepteur) auquel il se trouve confronté.

En effet, cet énolate possède deux centres donneurs de dureté différente. En présence d'accepteurs durs tels que le MeOSO_2F et le CH_3COCl l'alkylation aura lieu sur l'oxygène dur de l'énolate, alors qu'un accepteur mou tel que $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ réagira préférentiellement avec le centre mou représenté par le carbone C(6).



Le comportement de l'énolate avec l'acrylonitrile nous a paru particulièrement intéressant, car il fait appel successivement aux propriétés nucléophiles et électrophiles de notre substrat.

L'attaque nucléophile du carbone C(6) de l'énolate sur la double liaison activée de l'acrylonitrile, conduit à un intermédiaire carbanionique (A) stabilisé par le groupement cyano adjacent (figure 28). Le carbone terminal du sucre ayant perdu sa charge négative le chlore pourra facilement être déplacé au cours d'un processus de substitution nucléophile intramoléculaire conduisant aux quatre dérivés cyclopropyliques diastéréoisomères (38-41) qui ont tous pu être séparés.

Nous voyons donc que du point de vue de leurs propriétés chimiques, il existe une similitude indéniable entre l'énolate que nous venons de décrire et l'ylide du soufre dont nous avons parlé dans le deuxième chapitre.

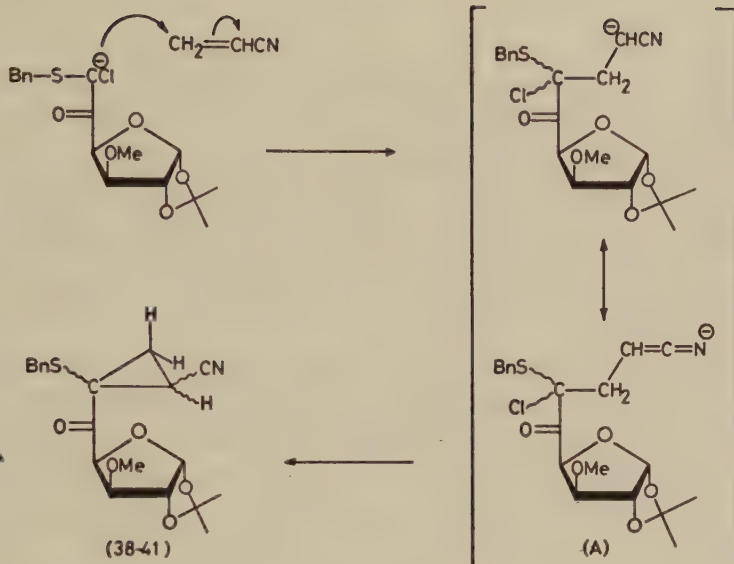


Figure 28

D) Aspects configurationnels et conformationnels des composés obtenus à partir de l'énolate.

Partant d'un mélange composé des deux diastéréoisomères en C(6) de l' α -chloro- β -cétosulfure (8), il ne nous a pas été possible de mettre en évidence le cours stérique de ces différentes réactions impliquant l'énolate. Nos résultats expérimentaux nécessitent toutefois quelques commentaires, puisque selon le type de base utilisée, nous obtenons un mélange réactionnel dont la composition en isomères géométriques varie. Rappelons que l'utilisation de *n*-BuLi conduit à la formation des deux isomères géométriques E et Z de (36) et (37), alors qu'en présence de *t*-BuOK seuls les isomères Z de ces deux composés se forment.

L'origine de cette différence de comportement des sels de Li et K de l'énolate pourrait se situer, du moins en partie, dans l'association plus ou moins prononcée du métal avec l'oxygène chargé négativement. Comme cette dernière est extrêmement forte dans le cas du Li, connu pour former des liaisons à caractère plutôt covalent, les énolates issus des deux diastéréoisomères (8) ne pourront pas s'interconvertir et conduiront à un mélange d'isomères E et Z.

Avec le potassium, cette association est beaucoup moins forte et le mélange d'énolates, susceptibles d'interconversion, pourra conduire à un seul isomère.

Nous n'avons envisagé ci-dessus que l'aspect qualitatif de la question, étant donné que l'utilisation de $n\text{-BuLi}$ en tant que base conduit à un mélange réactionnel nettement plus complexe qu'avec le $t\text{-BuOK}$. Le taux de récupération des composés au cours du processus de purification risquant par conséquent d'être différent pour l'un ou l'autre des deux isomères géométriques, il nous a paru délicat de tenir compte des quantités relatives d'isomères formés.

Les configurations et conformations des énoles obtenus par cette méthode de synthèse sont particulièrement délicates à établir, puisque nous ne disposons d'aucun proton au niveau des atomes de carbone C(5) et C(6). Cette difficulté a pu être partiellement contournée par l'étude comparative des déplacements chimiques des protons du cycle furannique de tous nos sucres insaturés, que nous avons en partie déjà traités dans le chapitre II.

Sur le tableau 16 nous avons représenté les déplacements chimiques des protons des énoles provenant des réactions de l'énolate, de l'ylide du soufre, ainsi que du réarrangement de Bamford-Stevens (chapitre II). La question est de savoir dans quelle mesure les déplacements chimiques des protons du sucre peuvent contribuer à la détermination des configurations et conformation de ces énoles.

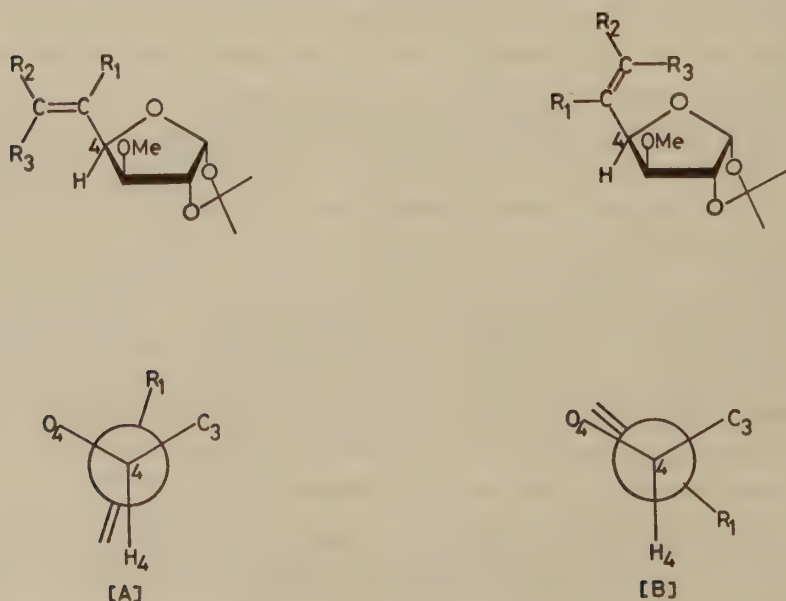
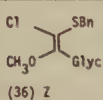
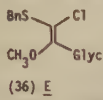
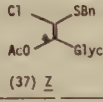
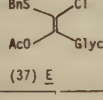
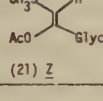
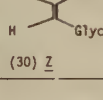
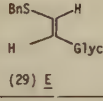
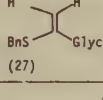


Figure 29

	H-C ₁	H-C ₂	H-C ₃	H-C ₄	H-C ₅	H-C ₆	OCH ₃	CH ₃ éno1	Acétyle	CH ₃ -S	H ₂ -C ^{Benzyle}	Ph
 (36) <u>Z</u>	5,89	4,45	3,55	5,14	-	-	3,25	3,73	-	-	3,87(A) 4,05(B)	7,26
 (36) <u>E</u>	5,95	4,52	3,97	5,26	-	-	3,25	3,47	-	-	4,0	7,26
 (37) <u>Z</u>	5,83	4,40	3,47	5,04	-	-	3,22	-	2,15	-	4,0	7,29
 (37) <u>E</u>	5,9	4,50	~3,96	5,24	-	-	3,23	-	2,15	-	~4,0	7,29
 (21) <u>Z</u>	5,88	4,54	3,72	4,60	-	6,04	3,38	-	2,17	2,26	-	-
 (30) <u>Z</u>	5,88	4,55	3,66	4,97	5,68	6,2	3,33	-	-	-	3,89	7,3
 (29) <u>E</u>	5,87	4,55	3,56	4,59	5,67	6,43	3,32	-	-	-	3,93	7,15 7,42
 (27)	5,92	4,54	3,8	4,62	-	5,16(A) 5,63(B)	3,36	-	-	-	3,97	7,28

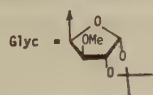
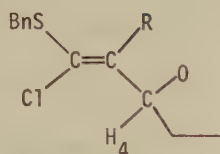
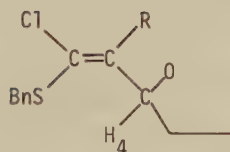


Tableau 16: Déplacements chimiques en δ des protons des énoles provenant des réactions de l'énolate, de l'ylide du soufre, et du réarrangement de Bamford-Stevens.

Avant de considérer le tableau 16, rappelons que nous avons admis que la conformation privilégiée des énoles (29) et (30), à savoir la double liaison éclipsant la liaison C(4)-H(4) (figure 29 [A]), était représentée par les 78 et 77% respectivement de la population totale des conformères, alors que pour l'énole (27) c'est la conformation dans laquelle la double liaison éclipse la liaison C(4)-O(4) qui se trouve favorisée (82%) (figure 29 [B]). Sur la figure 29, de la page précédente, nous avons représenté ces deux situations limites appliquées à un cas plus général.

Les composés (36) et (37) possédant, à l'image de (30), des groupements volumineux en C(6), la conformation [B] se trouve défavorisée pour des raisons stériques. Le fait que le composé (29) de configuration E adopte lui aussi une conformation privilégiée de type [A] peut être attribué sans doute à des effets électroniques (voir chap. II). Dans tous ces produits le conformère [A] est donc prépondérant, sauf en ce qui concerne les composés (27) (voir chap. II) et peut-être aussi (21) Z. (Le calcul effectué avec $J_{\text{cisoïde}} = -1,2$ Hz donne une répartition de 50% pour [A] et/ou [B]). Ces conformations admises, il devrait dès lors être possible de déterminer les configurations de la double liaison d'après les déplacements chimiques des protons H-C(3) et H-C(4), qui varient en gros dans le même sens. Nous voyons en effet que ces protons, qui possèdent un déplacement chimique de $\delta = 3,56$ et $4,59$ ppm respectivement lorsqu'ils se trouvent en relation cisoïde avec un atome d'hydrogène situé sur le carbone C(6), sont déblindés ($\delta = 3,66$ et $4,97$ ppm respectivement) lorsqu'on inverse la configuration au niveau de ce carbone. Ce déblindage peut être attribué à un effet à travers l'espace du substituant en relation cis avec le groupement glycosyle. Le même phénomène est observé pour les composés (36) et (37) dont le proton H-C(4) est plus déblindé lorsque l'atome de chlore situé sur le carbone C(6) est en relation cis avec le cycle furannique (figure 30). Pour le composé (36) l'attribution des configurations E et Z est confirmée par le déplacement chimique du groupement OCH_3 énolique, qui est plus déblindé ($\delta = 3,73$) lorsqu'il est en relation cis avec l'atome de chlore.

Isomère EIsomère Z

R = OCH₃ $\delta\text{H-C}_4 = 5,26$

R = OCH₃ $\delta\text{H-C}_4 = 5,14$

R = OAc $\delta\text{H-C}_4 = 5,24$

R = OAc $\delta\text{H-C}_4 = 5,04$

Figure 30

La réaction de l'énolate avec l'acrylonitrile conduit aux 4 dérivés cyclopropaniques (38-41) diastéréoisomères, et cela malgré l'utilisation de t-BuOK. Cette perte de stéréospécificité peut être sans doute attribuée au fait que dans ce cas le site réactionnel se trouve plus éloigné du reste glucidique que lors des O-alkylations, situation par ailleurs analogue à celle que nous avons rencontré au cours des oxydations du soufre, ainsi que des halogénations (chapitre I).

Bien que particulièrement difficile, nous avons essayé de résoudre le problème de la configuration absolue de ces diastéréoisomères en nous basant sur les différents déplacements chimiques des protons cyclopropyloxyliques représentés sur le tableau 17. Les figures 31 à 34 montrent les spectres de RMN de ces composés effectués dans le CD₃OD/CD₃COCD₃ 1:4.

De l'examen rapide du tableau 17, il ressort immédiatement que le déplacement chimique d'un proton déterminé du cyclopropyle varie considérablement d'un isomère à l'autre. Deux types de structures peuvent créer un environnement chimique nettement différent pour un proton déterminé. Il s'agit de celles qui portent le groupement CN en cis et en trans par rapport au sucre ou au reste benzylthio (figure 35, A et C, ou B et D).

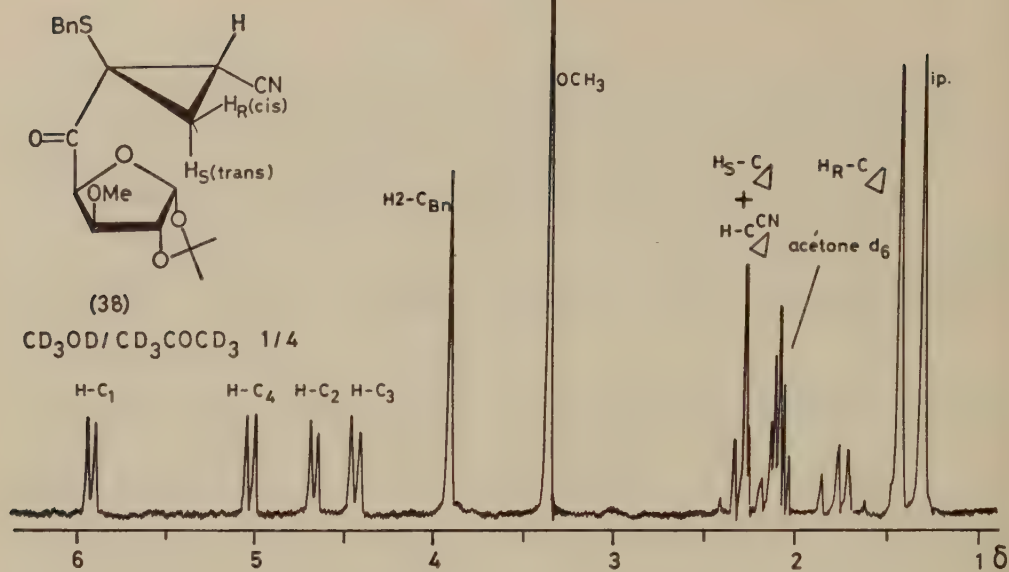


Figure 31

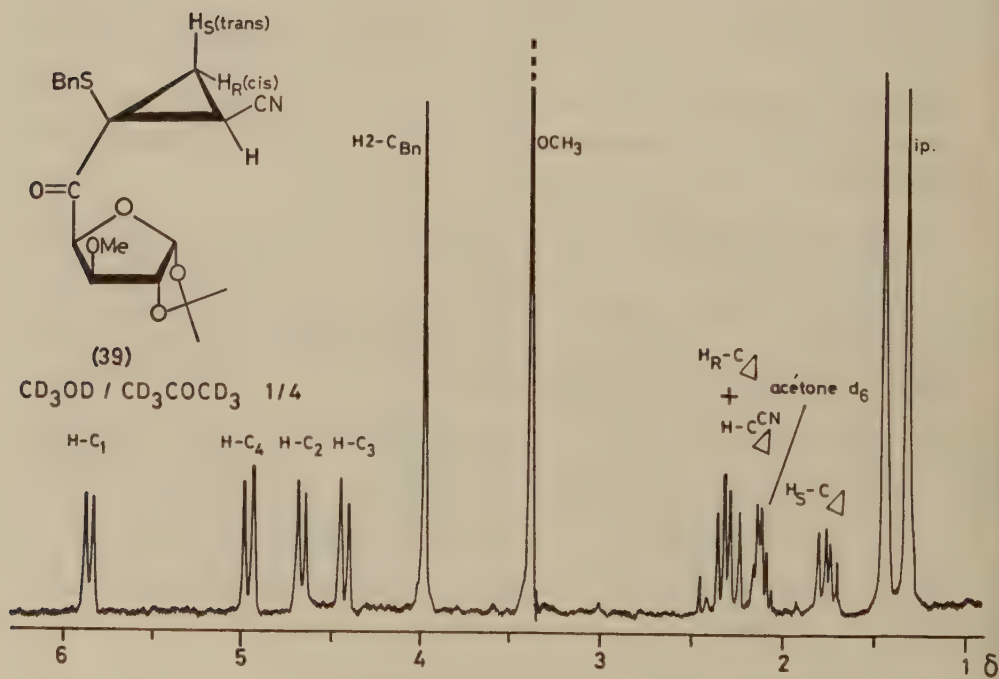


Figure 32

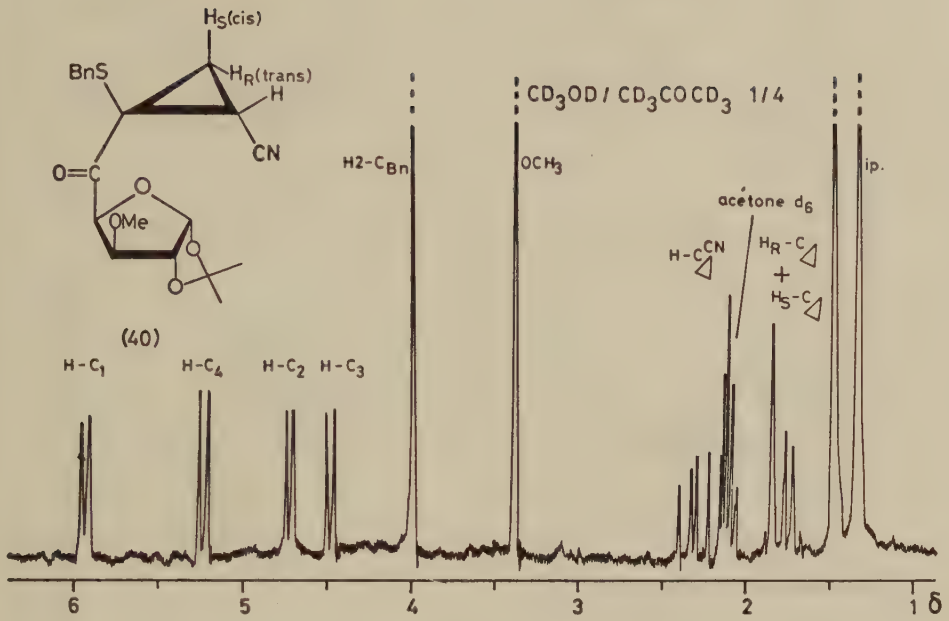


Figure 33

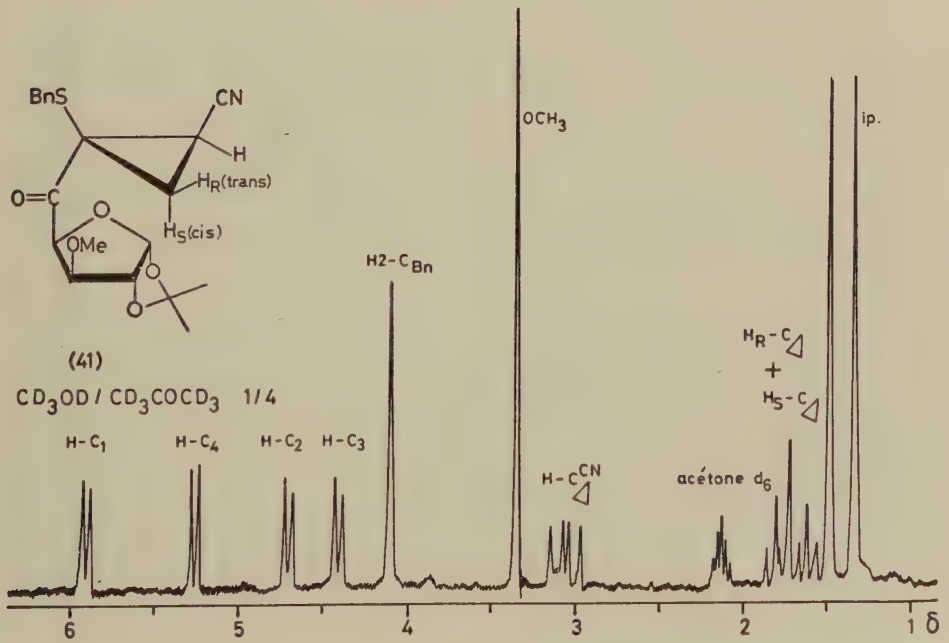


Figure 34

$\frac{\delta}{\text{Rf}} \parallel J$	H-C ₁	H-C ₂	H-C ₃	H-C ₄	SCH ₂	H-C-CN	H _{cis}	H _{trans}	J ₁₂	J ₃₄	J _{GEM}	J _{vic-cis}	J _{vic-trans}
0,43	5,93	4,68	4,45	5,03	3,91	2,31	1,78	<u>2,27</u>	3,6	4,5	- 5,5	9	7
0,32	5,84	4,66	4,42	4,98	3,97	2,21	<u>2,39</u>	1,74	3,9	4,1	- 5	9	6,7
0,23 sirop	5,93	4,72	4,48	<u>5,22</u>	3,99	2,31	1,75	1,80	3,9	4,3	- 5,1	9,6	6,9
0,23	5,89	4,69	4,40	<u>5,24</u>	4,09	<u>3,04</u>	1,63	1,79	3,8	4	- 5,1	9,5	6,6

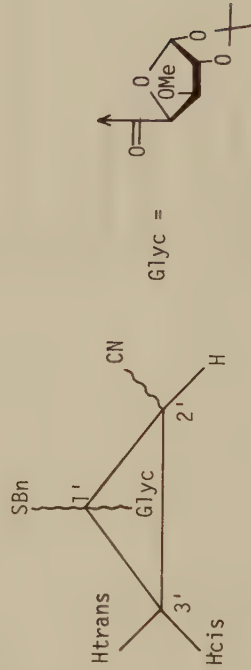
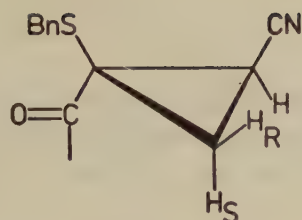
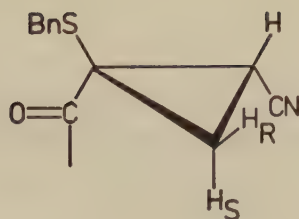


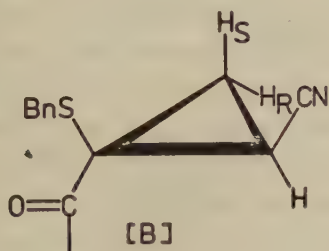
Tableau 17: Déplacements chimiques en δ des composés cyclopropaniques (38-41) dans $1\text{e } \text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{COCD}_3$ 1:4



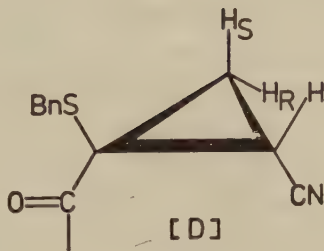
[A]



[C]



[B]



[D]

Figure 35

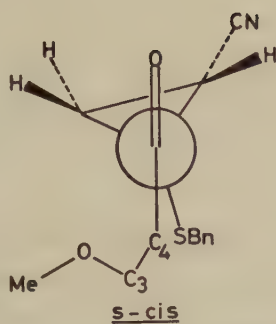
L'inversion simultanée des configurations des deux carbones asymétriques du cyclopropyle (figure 35, A et B, ou C et D) ne change par contre pas d'une manière significative l'environnement des hydrogènes fixés sur ce cycle. C'est pourquoi nous avons cherché l'origine de leurs différences de déplacement chimique dans les effets du reste glucidique, effets qui peuvent être différents selon la conformation adoptée par la molécule. Afin d'éviter toute confusion dans la discussion qui suit, il nous a semblé utile de donner quelques précisions au sujet de la notation utilisée dans le tableau 17 pour désigner les protons. Nous avons appelé $H-C_{CN}$ le proton porté par le carbone C(2'). Le proton cis, est celui des protons du carbone C(3') qui se trouve en relation cis avec le proton $H-C_{CN}$. Le proton trans est celui des deux protons du carbone C(3') qui se trouve en relation trans avec le proton $H-C_{CN}$. Cette notation implique que les hydrogènes prochiraux du carbone C(3') peuvent être soit cis, soit trans selon l'isomère représenté. Sur la figure 35 nous avons marqué les hydrogènes pro-R par H_R et les hydrogènes pro-S par H_S . Ainsi dans les isomères (A) et (D) les protons H_S sont cis et les protons H_R sont trans, tandis que dans les isomères (B) et (C) la situa-

tion est inversée. Relevons encore que les données de la littérature [143,163] relatives aux déplacements chimiques des protons des cyclopropyles mono- et disubstitués ne suffisent pas pour nous permettre une interprétation approfondie de nos résultats.

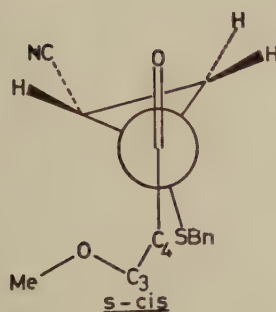
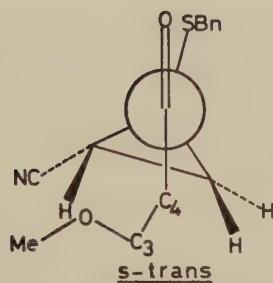
Dans un premier temps, nous avons pris en considération les isomères dont le groupement cyano est en relation cis avec le reste benzylthio (figure 35 A et B). Pour ces deux isomères le proton trans, à savoir H_R pour (A) et H_S pour (B), ne doit pas subir de variation de déplacement chimique, puisque étant placé dans les deux cas en relation cis avec les groupements cyano et benzylthio et trans avec le reste glucidique, son environnement chimique reste à peu près constant. Par contre, les protons H_{cis} , à savoir H_S pour (A) et H_R pour (B), ainsi que $H-C_{CN}$ devraient en principe subir des différences de déplacements chimiques importants, étant placés dans un environnement variant avec la conformation de la molécule. La détermination des conformations privilégiées de (A) et (B) devrait donc nous permettre d'éclaircir le problème.

L'examen du modèle moléculaire nous apprend que la conformation la plus favorable du point de vue stérique est celle dans laquelle le carbonyle éclipse la liaison C(4)-O(4). Le cyclopropyle peut quant à lui adopter les deux conformations s-cis ou s-trans par rapport à ce même carbonyle (séparées par une différence d'énergie libre ΔG^0 de 1,6 Kcal/mole en faveur de la conformation s-cis dans le cas de la 2-méthyl-1-cyclopropyl-(méthyl)-cétone trans [128a]. Dans notre cas c'est la conformation s-trans qui semble plutôt favorisée étant donné l'existence d'interactions stériques défavorables entre le groupement benzylthio et le squelette glucidique dans la conformation s-cis (figure 36).

La géométrie de la molécule étant définie il devrait être possible de présager les déplacements chimiques relatifs des protons du cycle en tenant compte du fait que ceux du proton trans ne doivent pas varier en passant d'un isomère à l'autre. Le proton cis par contre est susceptible d'apparaître à des déplacements chimiques nettement différents puisque dans l'isomère (B) il se trouve placé dans la proximité immédiate de l'oxygène O(3) porté par le cycle furannique (figure 36). Le proton cis sera donc plus déblindé dans l'isomère (B) que dans l'isomère (A). Le même



Isomère (A) de la figure 35



Isomère (B) de la figure 35

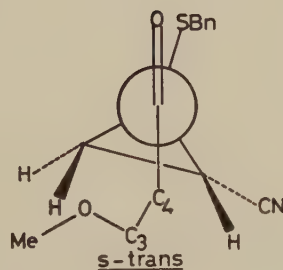


Figure 36

effet déblindant de cet oxygène devrait être observé dans l'isomère (A), mais s'exerçant cette fois sur le proton $H-C_{CN}$ qui, par rapport aux autres protons du cycle, devrait apparaître à une valeur nettement plus faible du champ.

Sur la base de ces critères et des valeurs du tableau 17, il nous a semblé raisonnable d'attribuer au composé de Rf 0,23 (cristallin) la structure de (A) et au composé de Rf 0,32 celle de (B). En effet, sur le tableau 17 nous pouvons voir que dans les deux composés le proton trans possède le même déplacement chimique ($\delta = 1,74$ et $1,79$). Le proton $H-C_{CN}$ apparaît, comme attendu, plus déblindé ($\delta = 3,04$) dans l'isomère (A) que dans l'isomère (B) ($\delta = 2,21$), et le proton cis plus

déblindé dans l'isomère (B) ($\delta = 2,39$) que dans l'isomère (A) ($\delta = 1,63$). La contribution de l'oxygène O(3) du reste glucidique au déblindage des protons $H-C_{CN}$ et $H_{cis}-C(3')$ est donc assez importante puisque dans les deux cas elle est d'environ 0,8 ppm.

Considérons maintenant les composés dans lesquels les groupements cyano et benzylthio sont en relation trans (figure 35 C et D). Dans ces isomères les déplacements chimiques des protons $H-C_{CN}$ et $H_{cis}-C(3')$ ne doivent pas varier lorsqu'on inverse la configuration des deux carbones asymétriques C(1') et C(2'), puisque dans les deux cas leur environnement chimique reste le même. Ceci est effectivement vérifié dans le cas des composés de Rf 0,23 (sirupeux) et 0,43 du tableau 17. Le déplacement chimique du proton $H_{trans}-C(3')$ sera par contre sensible à la conformation de la molécule, puisqu'il est placé du même côté que le reste glucidique. En ce qui concerne l'isomère (C) la conformation privilégiée est celle dans laquelle le carbonyle éclipse la liaison C(1')-C(3') du cyclopropyle, ce qui est généralement le cas pour les α -cyclopropyl-cétones portant un substituant en relation cis avec le carbonyle [128a]. Dans cette conformation le $H_{trans}-C(3')$ vient se placer dans la zone de déblindage du carbonyle. La structure de l'isomère (C) correspond donc au composé de Rf 0,43. Pour l'isomère (D) cette conformation est fortement défavorisée à cause des interactions stériques entre le groupement cyano et le reste glucidique. Dans ces conditions, le reste cyclopropyle va adopter une conformation gauche par rapport au groupement carbonyle, décalée d'environ 40° de la position s-trans [128a]. Le proton $H_{trans}-C(3')$ ne subit dans ce cas aucun effet déblindant particulier, et possédera un déplacement chimique analogue aux protons $H-C_{CN}$ et $H_{cis}-C(3')$. Ceci est effectivement le cas du protons trans du composé de Rf 0,23 (sirupeux).

A la suite de ces réflexions, nous sommes donc en mesure de proposer les configurations absolues suivantes pour les composés 38 à 41 (tableau 18):

Composé No	RF Ether/Hexane 2:1	Isomère de la figure 35	Configuration absolue		$[\alpha]_D$ CHCl ₃
			C(1')	C(2')	
38	0,43 (cristallin)	C	R	S	+139,6 ⁰
39	0,32 (cristallin)	B	S	S	- 38,9 ⁰
40	0,23 (sirop)	D	S	R	- 93,14 ⁰
41	0,23 (cristallin)	A	R	R	+279,82 ⁰

Tableau 18

Bien que dans l'ensemble assez satisfaisante, cette interprétation présente un certain nombre de lacunes, puisqu'elle ne nous a pas permis d'expliquer le plus grand déblindage du proton H-C(4) ($\delta = 5,24$) du composé (41) par rapport à celui des composés (38) et (39) ($\delta = 5,03$ et $4,98$). Pour le composé (40) par contre, qui possède lui aussi un proton H-C(4) plus déblindé ($\delta = 5,22$), ce phénomène peut s'expliquer par le fait que dans la conformation privilégiée de la molécule ce proton se trouve à proximité de la zone déblindante du groupe-ment cyano.

Avec les données de la littérature nous ne sommes pas en mesure d'interpréter les signes des effets Cotton observés pour ces produits [128a,b], puisque nous ne pouvons pas prévoir dans notre cas laquelle des règles des octants ou des octants inversés nous pouvons appliquer. C'est plutôt la connaissance de la configuration absolue de ces composés qui devrait nous permettre de comprendre les courbes de dichroïsme circulaire. Remarquons cependant que les paires de diastéréoisomères tels que nous les avons déterminés par RMN ont des signes opposés d'activité optique, ce qui nous paraît encourageant.

Pour terminer, notons encore que seule une étude par diffraction des rayons X pourrait apporter d'une manière irréfutable la preuve de l'exactitude de ces attributions.

III.3.1.3. Réduction du composé (31) par NaBH_4 .

Les réactions conduisant à la formation de nouveaux centres d'asymétrie sur nos molécules ne sont pas stéréospécifiques étant donné que les sites réactionnels sont trop éloignés du cycle furannique. La réduction du groupement carbonyle par NaBH_4 conduit par contre au composé (32) de configuration α -D-gluco avec une grande stéréospécificité. En plus de l'intérêt que représente cette réaction pour accéder à ces sucres de configuration D-gluco deutériés sur le carbone C(5), celle-ci constitue un argument supplémentaire en faveur de la conformation éclipsée de la molécule au niveau de la liaison C(4)-O(4), et du carbonyle. En effet, il est connu que lors d'une attaque nucléophile d'une cétone possédant un environnement dissymétrique l'approche du réactif a toujours lieu selon la face la moins encombrée [1647]. Dans notre cas l'attaque du NaBH_4 doit nécessairement porter sur la face re [165] du carbonyle, l'éventualité contraire conduisant à un composé de configuration β -L-ido (figure 37).

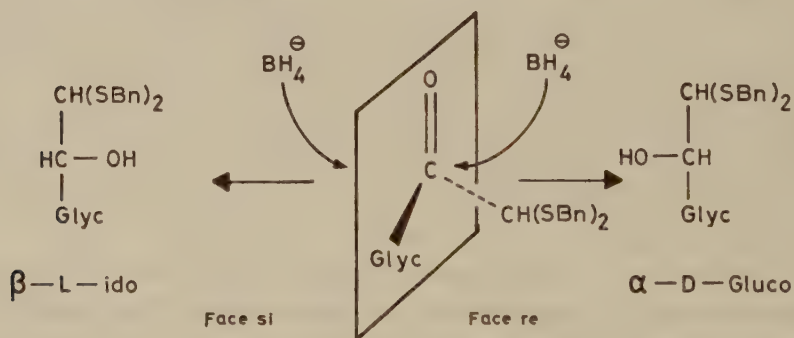
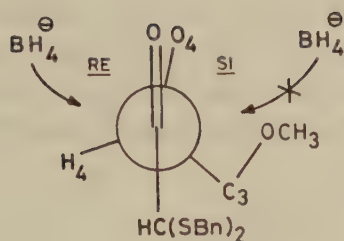


Figure 37

D'après la nature des composés que nous avons obtenus au cours de cette réduction, la face si du carbonyle ne doit donc pas être accessible au réactif, tandis que la face re doit se trouver tout à fait libre. Cette condition n'est satisfaite que si le groupement carbonyle est en position éclipsée avec la liaison C(4)-O(4).



III.3.2. Mononucléophiles dont l'hétéroatome porte deux hydrogènes.

Dans la première partie de ce chapitre nous avons montré la grande affinité du carbone C(6) du 6-S-benzyl-6-chloro-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-6-thiohexofuranos-5-ulose (8) pour les réactifs nucléophiles simples tel que R-YH.

Il nous a semblé intéressant d'étudier le comportement de cette molécule face à des réactifs nucléophiles dont l'affinité pour la fonction carbonyle est connue. Il s'agit notamment de ceux dont l'hétéroatome porte deux hydrogènes mobiles, tels que les hydrazides, l'hydroxylamine, et dans une moindre mesure, l'eau. La présence sur le carbone α du carbonyle d'un atome de chlore risque de changer la nature des produits finals dans le cas de la réaction avec le tosylhydrazide, mais ne devrait pas modifier le cours initial de l'attaque du nucléophile [166-168].

Dans notre cas pourtant la molécule a adopté une voie réactionnelle tout à fait différente puisque l'attaque du nucléophile a lieu non pas sur le carbonyle, mais sur le carbone C(6) portant le chlore.

III.3.2.1. Aspects mécanistiques.

Si nous nous reportons à l'exposé des résultats, nous voyons que tous les produits formés au cours de la réaction de l' α -chloro- β -céto-sulfure avec des mononucléophiles portant deux hydrogènes sur l'hétéroatome proviennent d'une attaque initiale du réactif sur le carbone terminal du sucre. Globalement, la formation de ces composés peut être expliquée de la manière suivante:

La réaction commence par une substitution nucléophile sur le carbone C(6) du sucre (figure 38), qui conduit à l'intermédiaire (A). Celui-ci évolue alors vers le produit final (B) en éliminant une molécule de benzylmercaptan. Cette dernière est à l'origine d'une réaction secondaire qui conduit au dithioacétal (C).

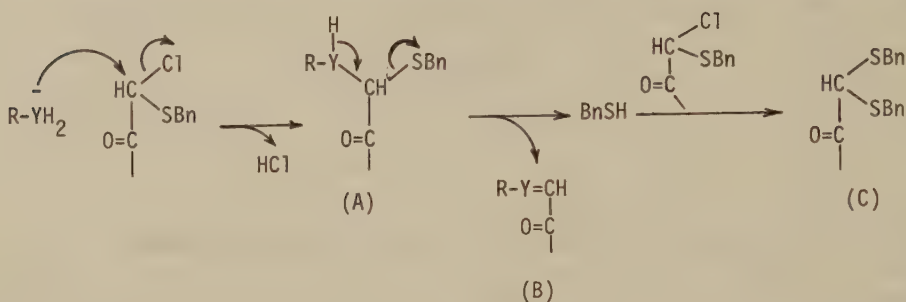


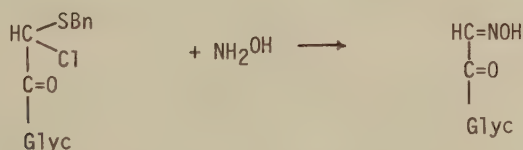
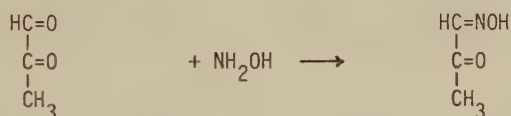
Figure 38

Ce phénomène illustre bien la très grande nucléophilicité du soufre qui, même présent en quantité très faible, devient un compétiteur efficace face au réactif initial. Nous avons essayé de diminuer l'importance de cette réaction parasite en ajoutant des sels d'argent ou de mercure dans le milieu, mais ceux-ci ont toujours provoqué la décomposition du sucre. Une autre technique qui consiste à utiliser le réactif en large excès, nous a permis, dans certains cas, d'éviter du moins en partie ce problème. A l'égard de ce type de réactifs, le carbone terminal de l' α -chloro- β -céto-sulfure se comporte donc comme un groupement aldéhydrique. En d'autres termes, nous sommes ici en présence de la forme stable d'un α -céto-aldéhyde, ou encore d'une osone masquée de sucre.

La réaction de la molécule avec de l'hydroxylamine est un premier exemple de cette propriété. La préparation sélective de la monoxime s'est toutefois révélée assez délicate. En effet, comme l'utilisation de l'hydroxylamine en excès conduit à la formation des dioximes (47 et 48), nous nous sommes trouvés dans l'obligation de travailler avec des quantités équimolaires de sucre et de réactif, ce qui a pour conséquence d'augmenter l'importance de la réaction secondaire entre le benzylmercaptan libéré dans le milieu et le composé de départ. D'autre part, afin d'éviter

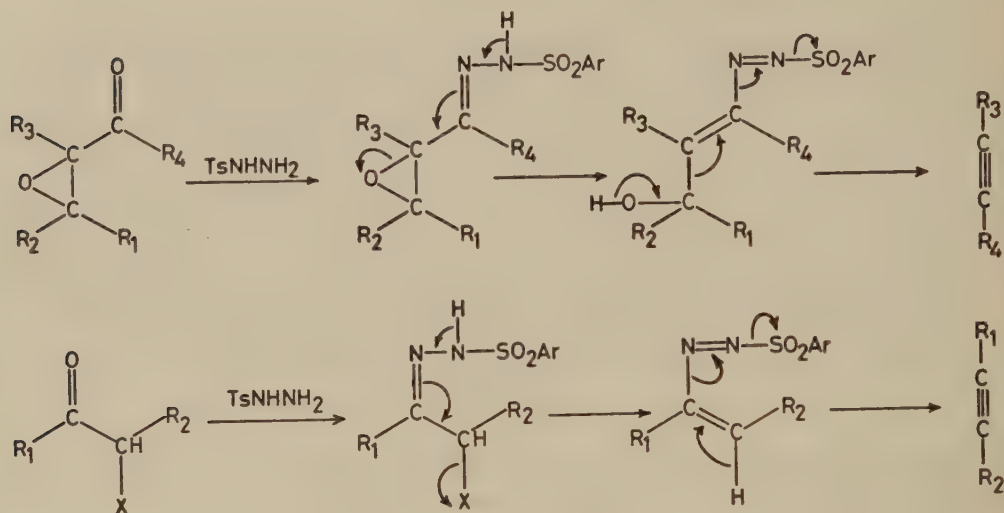
la protonation de l'hydroxylamine par l'HCl formé au cours de la première étape de la réaction, nous avons ajouté une base non-nucléophile telle que la triéthylamine. L'utilisation d'un alcool comme solvant étant aussi à proscrire, à cause des risques de solvolysse de l' α -chloro- β -céto-sulfure, nous avons fixé notre choix sur le THF.

La formation des dioximes (47 et 48) nous a par contre posé beaucoup moins de problèmes, puisque dans ce cas il a été possible de travailler avec un excès de réactif, ce qui diminue l'importance de la réaction parasite avec le benzyl-mercaptan. De ce fait, nous n'avons pas observé la formation du dithioacétal (31) dans le milieu. Le mécanisme de coordination-élimination des bases azotées sur le groupement carbonyle étant fort bien connu [169], nous ne nous étendrons pas davantage sur ce sujet. Il est toutefois intéressant de relever que notre substrat se comporte d'une manière analogue au méthylglyoxal qui subit l'oxydation sur le groupement aldéhydique avant la fonction cétonique [170]

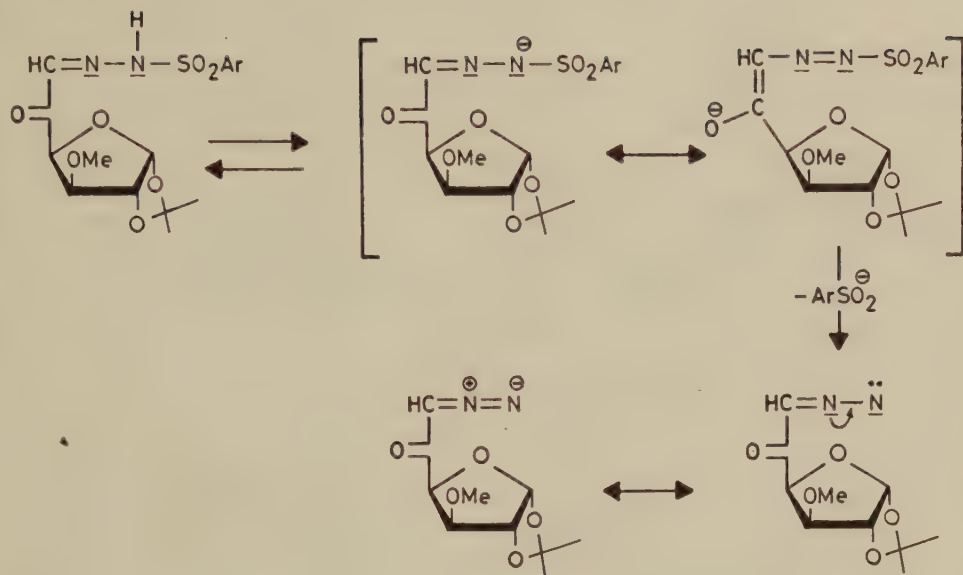


Un autre exemple d'attaque sur le carbone terminal du sucre est fourni par le cas de la réaction avec le tosylhydrazide. Ici la réaction ne s'arrête toutefois pas au niveau de la tosylhydrazone mais continue, dans les conditions opératoires utilisées, à évoluer jusqu'à la diazoacétone (42), dont la formation peut être attribuée sans doute à l'acidité relativement forte de l'hydro-

gène fixé sur l'azote. Cette propriété a d'ailleurs été mise au contribution pour la préparation, dans des conditions douces (CH_2Cl_2 - CH_3COOH - CH_3COOK ; température ambiante), de composés acétyléniques à partir d' α,β -époxycétones [171] ou d' α -chloroacétones [168] et de tosylhydrazide.

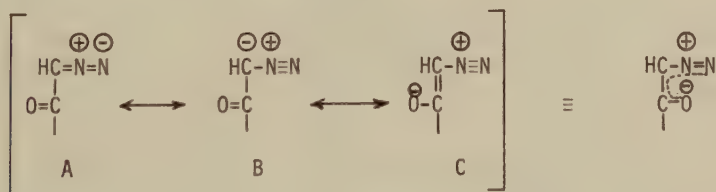


Appliquée à notre cas, nous pouvons nous attendre à un mécanisme semblable à la différence que notre substrat ne possède pas de groupement sortant sur le carbone adjacent. Dans ces conditions l'intermédiaire provoquera l'expulsion d'une molécule de p-toluènesulfinate selon une élimination-1,1, conduisant à une espèce déficiente en électrons qui sera stabilisée par la paire d'électrons non-liants de l'atome d'azote voisin. Nous sommes donc ici en présence d'une réaction qui présente une analogie frappante avec celle de Bamford-Stevens, traitée dans le chapitre II.



La structure de la diazocétone peut être aisément établie sur la base des spectres IR et RMN- ^1H - ^{13}C que nous avons représentés sur les figures 39 et 40a et b.

En RMN- ^{13}C le fort blindage du carbone terminal du sucre ($\delta = 54,33$ ppm) peut être attribué à une contribution importante de la forme de résonance B de l'hybride [172]. Une certaine délocalisation à travers le carbonyle (forme C) a toutefois aussi lieu puisque la fréquence de cette fonction en IR est située à 1620 cm^{-1} .



Mis en présence d'une solution aqueuse de NaOH, l' α -chloro- β -cétosulfure (8) conduit à un certain nombre de composés tous issus d'un intermédiaire α -cétaldéhyde commun. Ce dernier donne naissance, selon un mécanisme de Cannizzaro intramoléculaire, à un acide α -D-glucuronique.

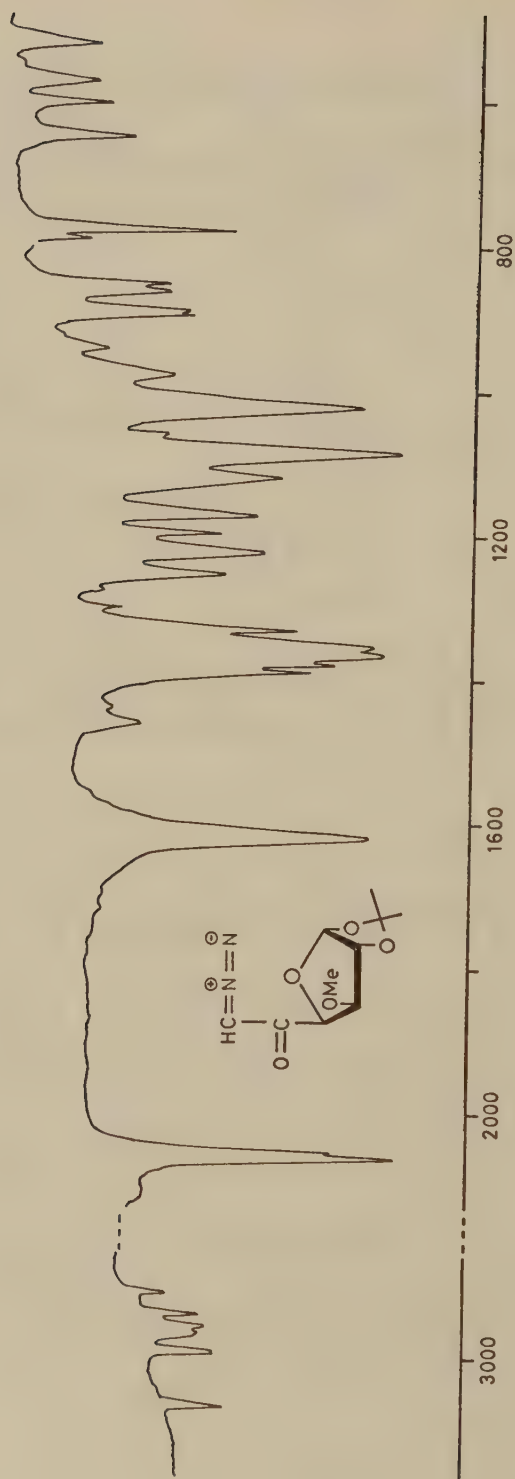
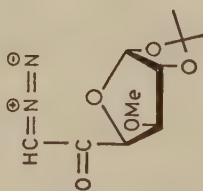
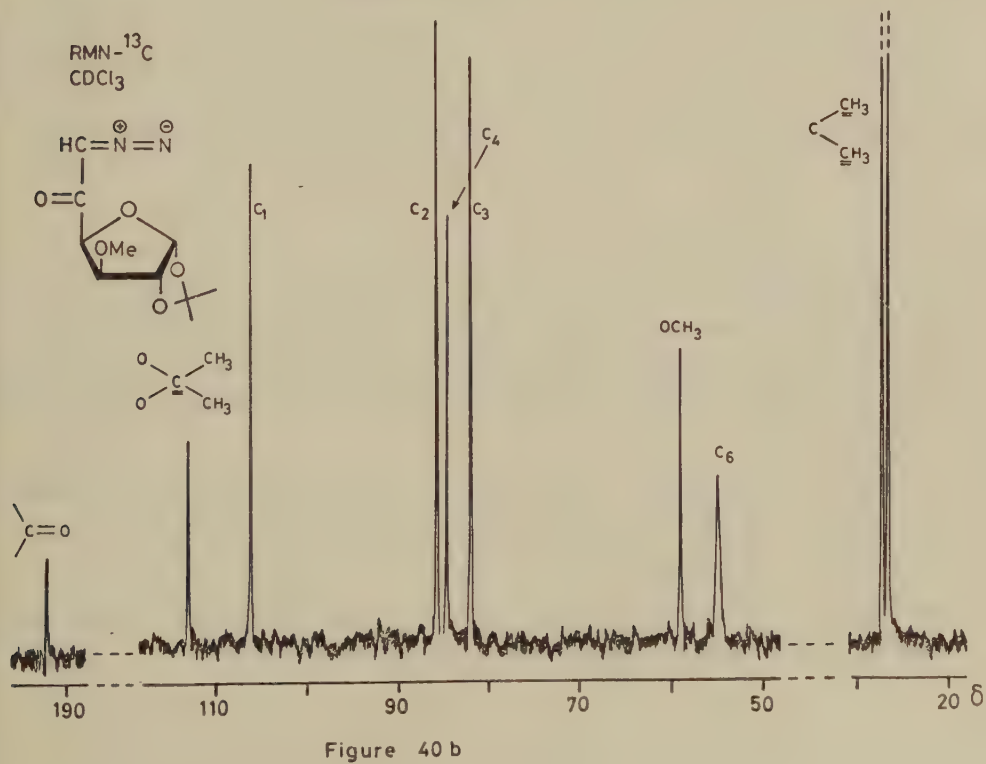
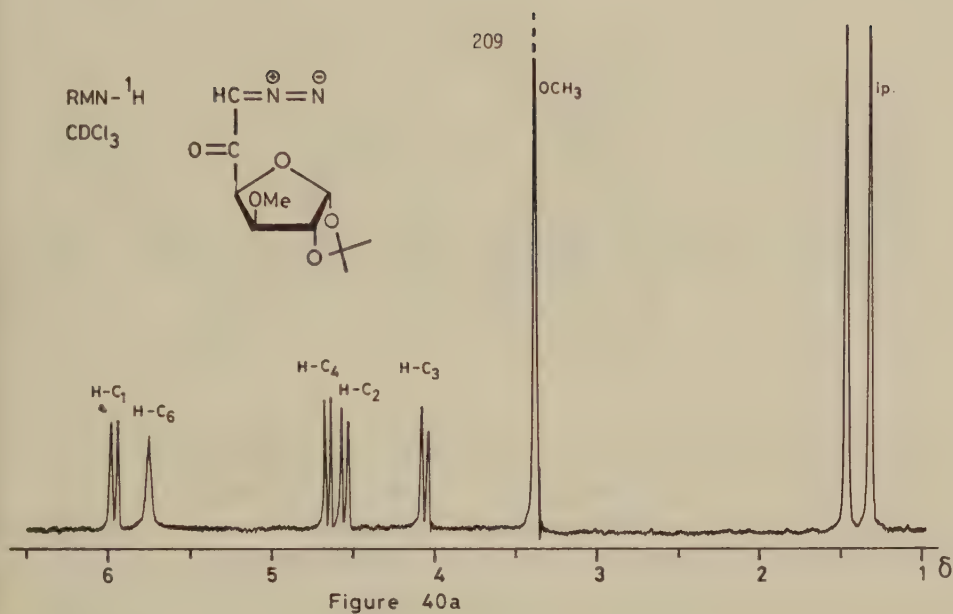
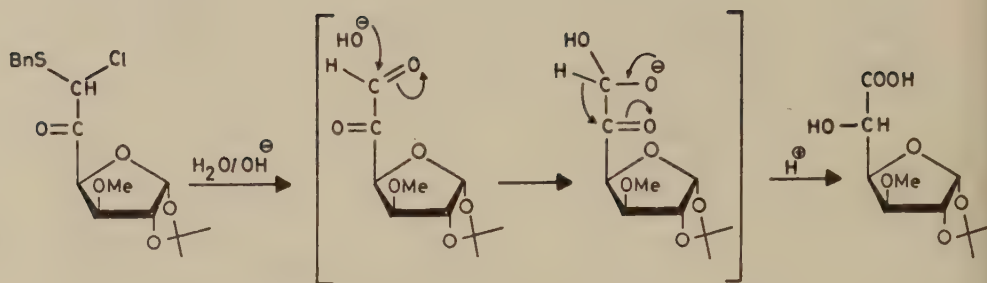


Figure 39

Spectre IR de la diazocétone (pastille)







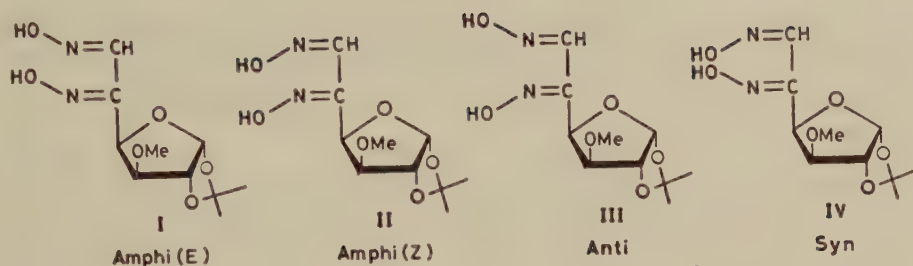
Bien que non-isolé, les α -diuloses étant extrêmement labiles en milieu alcalin [173], le passage de la réaction par cet intermédiaire ne fait pas de doute. En effet, la formation d'un mélange d'acides à partir de sucres α -dicarbonylés a été exposée à maintes reprises dans la littérature [174-177]. C'est ainsi par exemple que traité par des alcalis, le D-arabino-hexosulose fournit les acides D-mannonique et arabinonique ainsi que le D-arabinose [175]. La formation d'acides possédant une unité de carbone de moins que le sucre de départ, phénomène généralement rencontré au cours de ce type de réaction [175-177] est aussi observé dans notre cas puisque nous obtenons un acide α -D-xyluronique (43b) (voir résultats) dans une proportion de 22% du mélange.

III.3.2.2. Aspects configurationnels.

La détermination de la configuration de l'acide uronique (44), obtenu au cours de la réaction de l' α -chloro- β -cétosulfure (8) avec des alcalis en milieu aqueux ayant été décrite au cours de l'exposé des résultats nous ne reviendrons pas sur cette question.

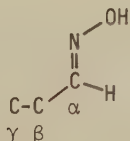
Quant à la monoxime (46) et aux dioximes (47) et (48) nous nous sommes appuyés sur les acquis de la littérature et sur nos observations expérimentales pour en déterminer les configurations.

Les dioximes (47) et (48) peuvent se présenter sous la forme de 4 isomères géométriques que nous avons représentés sur la page suivante.

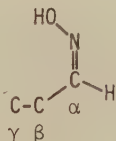


Afin de faire la distinction entre les deux isomères amphi, nous les avons appelés E et Z, d'une manière analogue aux isomères géométriques d'une liaison oléfinique. Le composé de configuration relative syn étant trop peu stable pour permettre son isolation [178], le choix se trouve donc réduit aux composés anti et amphi E et Z. D'autre part, comme nous avons obtenu deux isomères à l'état de pureté, l'attribution des configurations, que nous allons effectuer sur la base des déplacements chimiques relatifs des protons de la molécule, est grandement facilitée.

L'influence de la configuration des aldoximes sur le déplacement chimique du proton α situé sur le carbone sp^2 portant l'azote est bien connue. D'une manière générale, dans les aldoximes de configuration E, le proton porté par ce carbone se trouve déblindé d'environ 0,6 ppm par rapport à l'isomère de configuration Z [179], à cause de la proximité, dans le premier, de l'atome d'oxygène [180]. A l'inverse, le proton porté par le carbone C_β est toujours plus déblindé dans l'iso-



E



Z

mère Z. Ceci provient du fait que dans cet isomère le proton β est statistiquement plus proche de l'oxygène du groupement oxyimino que dans l'isomère E, et cela quelle que soit la position de l'équilibre conformationnel. Comme l'importance de cet effet diminue rapidement lorsqu'on s'éloigne du centre d'isomérisation, le déplacement chimique du proton H-C_γ sera moins affecté par un changement conformationnel de l'oxime.

Le même type de comportement des protons est observé avec les cétoximes [181,182]. Dans ce cas toutefois l'attribution de la configuration de l'oxime, rendu plus délicate à cause de l'absence de H-C_α , est effectuée sur la base des déplacements chimiques de H-C_β .

Notons encore que pour quelques cétoximes et aldoximes une corrélation a été établie reliant les déplacements chimiques des protons hydroxyliques à la configuration de l'oxime dans le DMSO-d_6 [183]:

Aldoximes de configuration E : $\delta_{\text{OH}} = 10,25 - 10,31$ ($\delta_{\text{OH}} - \delta_{\text{H-C}_\alpha} \approx 3$ ppm)

Aldoximes de configuration Z : $\delta_{\text{OH}} = 10,6 - 10,68$ ($\delta_{\text{OH}} - \delta_{\text{H-C}_\alpha} \approx 4$ ppm)

La validité de ces différentes règles ayant déjà été testée pour les oximes d'aldéhydes et de sucres [184], leur application à notre cas ne devrait donc pas poser de problème particulier. Sur le tableau 19 nous avons représenté les déplacements chimiques des protons des di- et monoximes dans différents solvants. L'examen de ce tableau nous apprend que dans tous les solvants le proton $\text{H-C}(6)$ du composé (48) est plus déblindé de 0,64 ppm (0,74 dans l'acétone- d_6) que celui du composé (47). La configuration de la partie aldoxime de (48) doit par conséquent être E, et celle de (47) Z. Cette attribution est confirmée lorsqu'on considère la différence de déplacement chimique moyen, dans le DMSO-d_6 , entre les protons OH et $\text{H-C}(6)$ des deux isomères, qui vaut environ 4 ppm dans l'isomère Z (47) et 3,4 ppm dans l'isomère E (48).

La configuration de la partie cétoxime peut être déterminée à l'aide des déplacements chimiques relatifs de $\text{H-C}(4)$, qui occupe ici la position du H-C_β dans le cas général des cétoximes. Nous voyons d'après les valeurs du tableau 19 que dans tous les solvants ce proton $\text{H-C}(4)$ du composé (47) est plus déblindé ($\delta = 5,31$ à 5,49) que dans le composé (48) ($\delta = 5,07$ à 5,19). Le même phénomène est observable

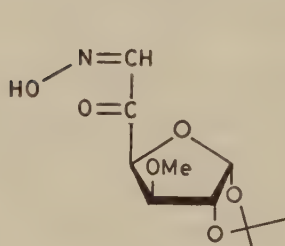
		δ						
Composé No	Solvant	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₆	OH	OCH ₃
(47) Rf=0,53(Ether)	CDCl ₃ (insoluble)	-	-	-	-	-	-	-
	CD ₃ OD	5,94	4,63	4,14	5,42	7,69	-	3,32
	Acétone-d ₆	5,97	4,65	4,15	5,49	~7,6(él)	~10,4(él)	3,32
	DMSO-d ₆	5,95	4,69	4,06	5,31	7,6	11,33 11,85	3,27
(48) Rf=0,38(Ether)	CDCl ₃	5,99	4,63	4,08	5,19	8,36	8,88(él)	3,34
	CD ₃ OD	5,91	4,64	4,05	5,15	8,33	-	3,30
	Acétone-d ₆	5,93	4,67	4,02	5,14	8,34	10,86(él)	3,29
	DMSO-d ₆	5,91	4,68	3,96	5,07	8,24	~11,45 ~11,75(él)	3,25
(46)	CDCl ₃	6,07	4,63	4,35	5,38	7,63	9,74(él)	3,34

Tableau 19

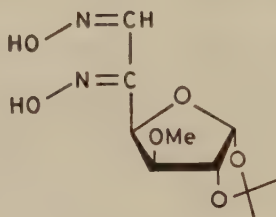
Déplacement chimiques en δ des mono- et dioximes 46, 47 et 48 dans différents solvants.

avec le proton H-C(3) qui, dans le composé (47) apparaît plus déblindé d'environ 0,1 ppm. Sur la base de ces observations nous pouvons donc attribuer à la partie cétoxime des composés (47) et (48) les configurations Z et E respectivement. La configuration du composé (47) est donc amphi Z et celle de (48) amphi E, correspondant aux structures II et I que nous avons mentionnées au début de ce paragraphe.

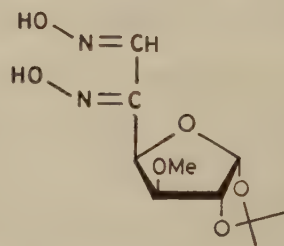
Par analogie, nous avons attribué la configuration Z à l' α -céto-aldoxime (46).



(46) Z



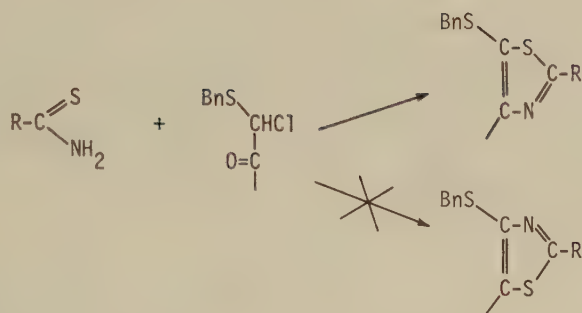
(47) Amphi(Z)



(48) Amphi(E)

III.3. BINUCLEOPHILES.

Les réactions de l' α -chloro- β -cétosulfure avec des réactifs binucléophiles reflètent parfaitement les propriétés de la molécule telles que nous les avons décrites en détail dans les paragraphes précédents. Alors que les attaques de la fonction cétonique sont toujours du même type, à savoir des additions-éliminations, celles qui ont lieu sur le carbone terminal varient selon la nature du binucléophile. D'autre part, comme ce carbone possède une activité électrophile beaucoup plus grande que la fonction cétonique adjacente, la réaction commencera toujours par une substitution nucléophile sur ce centre, et sera par conséquent hautement régiosélective. En effet, une compétition entre les deux extrémité du réactif pour l'accès au carbone C(6), sera toujours en faveur de l'espèce la plus nucléophile.



L'utilisation d' α -halogéno-cétone pour la préparation des thiazoles, connue depuis fort longtemps [185], garde encore de nos jours tout son attrait comme le témoigne la parution régulière de publications traitant de ce sujet [186]. En chimie des sucres aussi, un certain nombre de glycosyl-2-thiazoles, obtenus par la technique de Hantzsch sont connus [187]. Les glycosyl-4-thiazoles, qui n'avaient à notre connaissance pas encore été décrits dans la littérature, ont fait l'objet dans la même année de deux publications provenant de deux groupes de recherche indépendante, dont le notre [188, 192]. La synthèse des thiazoles de Hantzsch commence par une substitution directe de l'halogène d'une α -halogéno-cétone par l'atome de soufre d'un thioamide (a) [186b], suivie par une attaque nucléophile de l'azote de (I) sur le carbonyle conduisant à (II) (b) [186a]. Celui-ci forme alors le thiazole (III) en perdant une molécule d'eau (c).

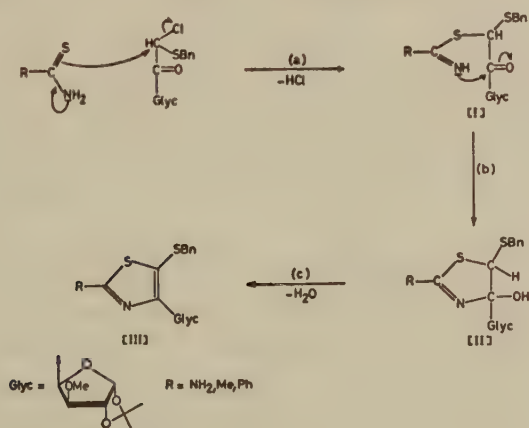


Figure 41

Alors que jusqu'ici la conformation du reste furannique a toujours été 3T_2 , nous pouvons observer que dans le cas du phénylthiazole (52) ceci n'est plus vrai puisque ce composé possède une constante de couplage $J_{2,3}$ non-nulle (figure 42). D'après les angles dièdres calculés sur la base de ces constantes de couplage le cycle furannique pourrait adopter les conformations 0E ou E_0 avec une probabilité à peu près égale.

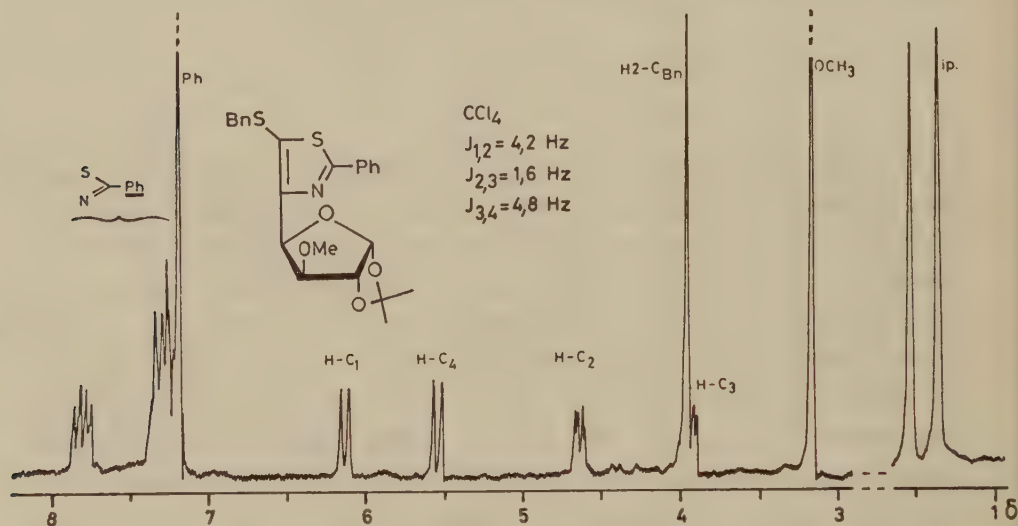
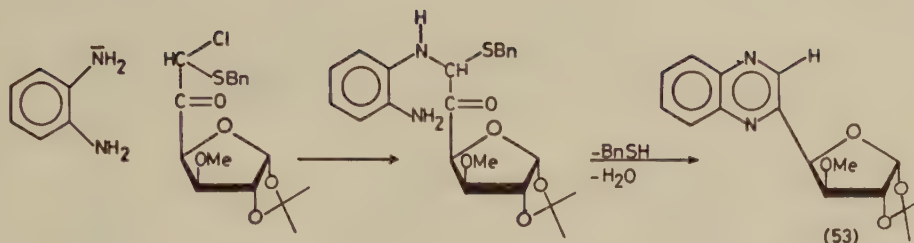
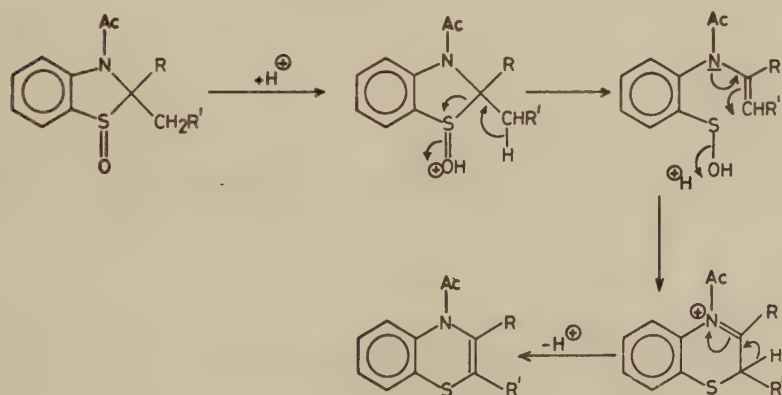


Figure 42

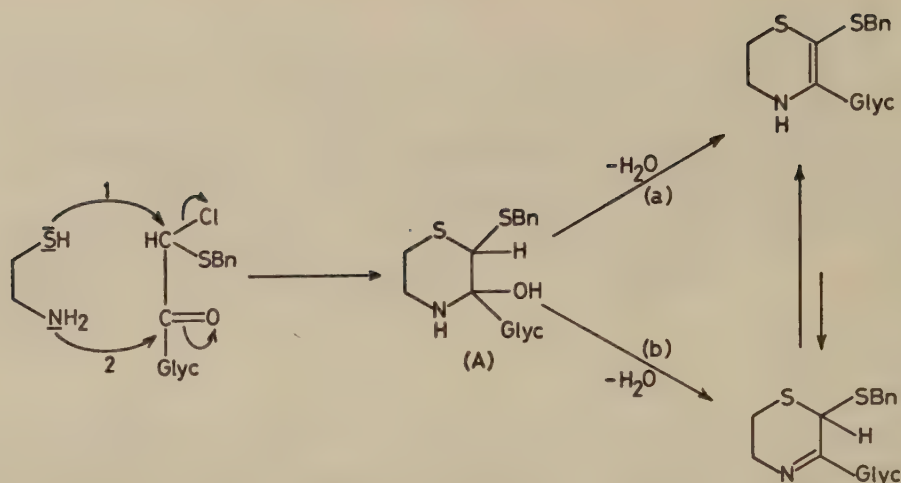
Une autre réaction conduisant à un hétérocycle aromatique est celle qui oppose l' α -chloro- β -cétosulfure (8) à l'orthophénylène-diamine. Comme dans ce cas les deux hétéroatomes nucléophiles portent deux hydrogènes nous pouvons observer une substitution-élimination sur le C(6) du substrat, alors que la fermeture du cycle s'effectue par addition-élimination sur le carbonyle. On obtient ainsi la 1,4-benzodiazine (53).



L'ortho-amino-thiophénol conduit à une réaction analogue, à la différence qu'il ne peut pas y avoir d'élimination de benzylmercaptan. Comme nous l'avons vu au cours de l'exposé des résultats, il n'a toutefois pas été possible de purifier la 1,4-benzothiazine ainsi formée. Notons que tout récemment une technique faisant appel à un réarrangement acido-catalysé d'un dihydrobenzothiazide-1-oxyde a permis d'obtenir ce type de molécule N-acétylée [189].



Les réactions entre l' α -chloro- β -cétosulfure et des binucléophiles conduisant à des hétérocycles aromatiques à 5 ou à 6 atomes ne posent donc en principe pas trop de problèmes. Il en est tout autrement lorsque la nature du binucléophile ne permet pas l'aromatisation du système. Tel est le cas lorsqu'on utilise comme réactif l'éthanolamine ou l'éthylènediamine, avec lesquels nous n'avons pas observé de réaction. L'augmentation du caractère nucléophile de l'un des deux sites du réactif permet par contre la cyclisation. On obtient ainsi la 5,6-dihydro-1,4-thiazine (54) lorsqu'on fait réagir le sucre avec la cystéamine.



Il est difficile de dire si l'élimination d'eau à partir de (A) a lieu selon la voie (a) ou la voie (b). Nous n'avons pas pu mettre en évidence l'équilibre $\angle 190^\circ$ stipulé entre les formes énaminé et imino de la molécule dans le DMSO- d_6 pour des températures comprises entre 25 et 100° C.

III.4. CONCLUSION.

Dans ce chapitre nous avons vu la grande richesse de l' α -chloro- β -cétosulfure (8) puisque selon les conditions expérimentales utilisées, la molécule a un comportement tout à fait différent. Elle peut ainsi:

A) agir comme un mono- ou polyélectrophile

- au cours de réactions de substitution
- au cours de réactions de substitution-élimination
- au cours de réactions d'addition-élimination.

B) agir comme un nucléophile par l'intermédiaire de sa base conjuguée

- au cours d'alkylations ou acylations.

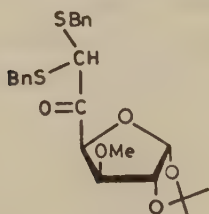
C) ou successivement comme un nucléophile, puis comme un électrophile

- au cours de réactions carbénolides.

Cette structure unique offre donc l'accès à des sucres de nature très variée tels que des mono- et dithioacétals, des éthers et esters d'énol, des diazo-cétones, des acides uroniques et leurs esters, des dérivés cyclopropaniques, des C-nucléosides inversés, des mono- ou dioximes de diuloses, et enfin des désoxysucres.

Alors que les transformations effectuées sur le carbone terminal du sucre ne sont pas stéréosélectives, l'inverse est vrai en ce qui concerne les réactions créant un nouveau centre d'asymétrie sur le carbone cétonique C(5), plus proche du cycle furannique.

III.5. PARTIE EXPERIMENTALE



Dibenzylidithioacétal du 1,2-0-isopropylidène-3-0-méthyl- α -D-xylo-hexodialdo-1,4-furannos-5-ulose (31).

A une solution de 2 ml (17 mmoles) de benzylmercaptan dans 15 ml de THF anhydre, on ajoute rapidement en agitant et à température ambiante 270 mg (5 mmoles) de méthylate de sodium, suivis, après $\frac{1}{2}$ heure d'un goutte à goutte d'une solution de 2,96 mmoles de l' α -chloro- β -céto-sulfure, fraîchement préparé, dans 5 ml de THF. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, la solution est acidifiée par de la Dowex 50 H^+ , filtrée et évaporée à sec; le résidu, repris par 4 ml d'éther, est placé sur une colonne sèche de silicagel Merck. Après une première élution par de l'hexane pur, qui élimine l'excès de benzylmercaptan (CCM; ether/hexane 2:1), suivie d'une deuxième élution par de l'éther/hexane 2:1, on obtient le dithioacétal (31) qui, après évaporation du solvant, ne tarde pas à cristalliser. La recristallisation dans l'hexane à chaud fournit 1,35 g (99%) de (31) à l'état de pureté.

Rf : 0,77 (hexane/AcOEt 1:1)

0,35 (éther/hexane 1:1)

F : 90-91 $^{\circ}$ C

α_D^{27} : -94,3 $^{\circ}$ (C = 1,26 $CHCl_3$)

uv(EtOH) : 215 nm ($\epsilon=13280$)

ir(past. KBr) : 1709 (C=O); 1600, 1584, 1494, 1454 (Ph), 1385 et 1375 cm^{-1} (CMe_2).

rmn : ($CDCl_3$)

1,3 et 1,45	2xs	2x3p	CMe_2
3,19	s	3p	OCH_3
3,68	d	1p	$H_A-C_{benzyle}$
3,69	d	1p	$H_A-C'_{benzyle}$
3,87	d	1p	$H_B-C_{benzyle}$

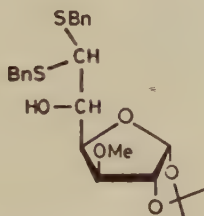
3,90	d	1p	H _B -C' benzyle
3,93	d	1p	H-C ₃
4,48	d	1p	H-C ₂
4,58	s	1p	H-C ₆
4,95	d	1p	H-C ₄
5,91	d	1p	H-C ₁
7,25	s	10p	Ph.

$$J_{1,2} = 3,5 \text{ Hz} \quad J_{AB} = 12,8 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4} = 3,5 \text{ Hz}$$

sm : 91 (100), 259 (33,3), 173 (16,7), 338 (10), 369 (6,7),
386 (2,7), 181 (2,3), 280 (1,8), 445 (1,7) (M⁺-Me),
460 (1,7) (M⁺)

analyse : C₂₄H₂₈O₅S₂ Calc. : C,62,58; H,6,13; S,13,92%
MM = 460,62 Trouvé : C,62,48; H,6,33; S,13,85%



Dibenzyldithioacétal du 1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-glucopyranose (32).

A une solution de 500 mg (1,09 mmoles) de (31) dans 20 ml de méthanol et 2,5 ml d'eau, refroidie à 0°C, on ajoute une solution glacée de 95 mg (2,5 mmoles) de NaBH₄ dans 2,5 ml d'eau et on laisse revenir à température ambiante tout en agitant. Après 1 h ½ la réaction est terminée (CCM; éther/hexane 2:1) et le mélange réactionnel, neutralisé à pH 7 par de l'HCl 1 N, est concentré sous vide. Le résidu aqueux est complété à 10 ml par de l'eau, puis extrait par 3x10 ml d'éther. La phase étherée, lavée par 3x20 ml d'eau, séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée, fournit après purification par CLBP avec un mélange d'éther/hexane 2:1, pris comme éluant, 350 mg (70%) de (32) à l'état de pureté.

Sirop

Rf : 0,41 (éther/hexane 2:1)

 α_D^{25} : -116,7° (C = 1,037 CHCl₃)uv(EtOH) : 212 nm (ϵ =11550)ir(film) : 3480 (OH), 1603, 1585, 1495, 1455 (Ph), 1385 et 1375 cm⁻¹ (CMe₂).nmn : (CDCl₃)

1,3 et 1,47	2xs	2x3p	CMe ₂
2,7	dél.	1p	OH(D ₂ O)
3,35	s	3p	OCH ₃
3,67	s	2p	H ₂ -C _{benzyle}
3,73	d	1p	H _A -C' _{benzyle}
3,8	d	1p	H-C ₆
3,89	d	1p	H _B -C' _{benzyle}
3,9	d	1p	H-C ₃
4,16	dd*	1p	H-C ₅
4,35	dd	1p	H-C ₄
4,51	d	1p	H-C ₂
5,83	d	1p	H-C ₁
7,24	s	5p	Ph
7-7,4	m	5p	Ph'

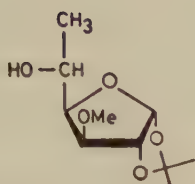
* multiplicité après échange à l'eau lourde.

J _{1,2} = 3,9 Hz	J _{5,6} = 3,0 Hz
J _{3,4} = 2,5 Hz	J _{A,B} = 13,1 Hz
J _{4,5} = 8,3 Hz	J _{5,OH} = 5,7 Hz

sm : 59 (100), 113 (59,4), 462 (59,4) (M⁺), 173 (46,9), 74 (43,8),
 339 (43,8), 338 (40,6), 45 (34,4), 205 (34,4), 259 (34,4),
 371 (31,3), 91 (12,5), 447 (9,4) (M⁺-Me).

analyse : C₂₄ H₃₀ O₅ S₂ Calc. : C, 62,31; H, 6,54; S, 13,86%

MM = 462,63 Trouvé : C, 62,35; H, 6,61; S, 13,89%



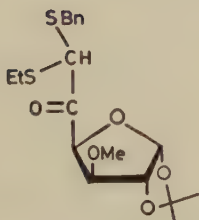
6-Désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-glucopyranose (33).

A une suspension de 4 g de Ni(Raney) [145] dans 15 ml d'éthanol, on ajoute à T° ambiante et en agitant une solution de 312 mg (0,675 mmole) de (32). Après deux heures la réaction est terminée (CCM; hexane/AcOEt 1:1). Le Ni (Raney) est alors filtré et lavé par 5 ml d'éthanol. Après évaporation du solvant, le mélange brut, purifié sur colonne sèche de silicagel Merck avec un mélange d'hexane/AcOEt 1:1 pris comme éluant, fournit 113,7 mg (77%) de (33) à l'état de pureté.

Ce composé ayant déjà été préparé dans notre laboratoire selon une autre voie d'approche (cf. réf. 33), nous ne donnerons ici, à titre comparatif que le pouvoir rotatoire.

Notre composé : $[\alpha]_D^{25}$: -67° (C = 1,0 CHCl₃)

Composé C. Cottet : $[\alpha]_D^{21}$: $-65,9^{\circ}$ (C = 2,04 CHCl₃)



Benzyléthylthioacétal du 1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-hexodialdo-1,4-furannos-5-ulose (6 R et 6 S) (34).

A une suspension de 81 mg (1,5 mmole) de MeONa dans 2 ml de THF anhydre, on ajoute 0,75 ml (10,2 mmole) d'éthylmercaptan. Après $\frac{1}{2}$ heure d'agitation à T° ambiante, est ajoutée une solution de 551,3 mg (1,48 mmole) de l' α -chloro- β -cêto-sulfure (8) dans 5 ml de THF anhydre. Après une heure de réaction la

solution est acidifiée par de la résine Dowex 50 H^+ , filtrée et évaporée à sec. L'huile résiduelle est purifiée sur colonne sèche de silicagel Merck avec de l'hexane dans un premier temps (jusqu'à élimination de l'excès d'éthylmercaptan: CCM éther/hexane 1:1), suivi d'un mélange d'éther/hexane 1:1. On obtient ainsi 541 mg (92%) d'un sirop incolore constitué par les deux diastéréoisomères non-séparables de (34) dans des proportions de 50%-50%.

Sirop

Rf : 0,82 (hexane/AcOEt 1:1)
0,47 (éther/hexane 1:1)

uv(EtOH) : 212 nm ($\epsilon=7270$)

ir(film) : 1710 (C=O), 1600, 1585, 1495, 1455 (Ph), 1385 et 1375 cm^{-1} (CMe_2).

rmn : ($CDCl_3$)

isomère A (50%)

1,2	t	3p	$H_3-C_{\text{éthyle}}$
1,31 et 1,47	2xs	2x3p	CMe_2
2,59	q	2p	$H_2-C_{\text{éthyle}}$
3,2	s	3p	OCH_3
3,69	d	1p	H_A-C_{benzyle}
3,93	d	1p	H_B-C_{benzyle}
3,95	d	1p	$H-C_3$
4,51	d	1p	$H-C_2$
4,64	s	1p	$H-C_6$
5,03	d	1p	$H-C_4$
5,93	d	1p	$H-C_1$
7,27	sél.	5p	Ph.

$J_{1,2} = 3,6 \text{ Hz}$ $J_{A,B} = 13,4 \text{ Hz}$

$J_{3,4} = 4,2 \text{ Hz}$ $J_{CH_2,CH_3} = 7,6 \text{ Hz}$

isomère B (50%)

1,2	t	3p	H ₃ -C _{éthyle}
1,31 et 1,47	2xs	2x3p	CMe ₂
2,60	q	2p	H ₂ -C _{éthyle}
3,29	s	3p	OCH ₃
3,73	d	1p	H _A -C _{benzyle}
3,83	d	1p	H _B -C _{benzyle}
4,01	d	1p	H-C ₃
4,51	d	1p	H-C ₂
4,7	s	1p	H-C ₆
4,94	d	1p	H-C ₄
5,97	d	1p	H-C ₁
7,27	sél.	5p	Ph.

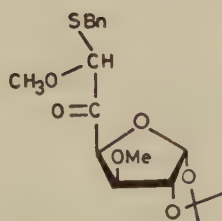
$$J_{1,2} = 3,6 \text{ Hz} \quad J_{AB} = 6,0 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4} = 3,8 \text{ Hz} \quad J_{CH_2, CH_3} = 6,8 \text{ Hz}$$

sm : 59 (100), 307 (72,9), 74 (47,9), 276 (43,7), 197 (39,6),
398 (25) (M⁺), 160 (20,8), 91 (18,8), 173 (16,7), 383 (14,6)
(M⁺-Me), 336 (14,6)

analyse : C₁₉H₂₆O₅S₂ Calc. : C, 57,26; H, 6,58; S, 16,09%

MM = 398,54 Trouvé : C, 57,17; H, 6,56; S, 16,07%



Benzylmethylmonothioacétal du 1,2-O-isopropylidène-

3-O-méthyl-α-D-xyllo-hexodialdo-1,4-furannose-5-ulose

(6 R et 6 S) (35).

Une solution de 551,3 mg (1,48 mmole) de 1'α-chloro-β-céto-sulfure dans 4 ml de méthanol anhydre est régulièrement contrôlée par CCM dans l'éther/hexane 1:1. On observe rapidement la formation de deux nouveaux composés au-dessous de la

tache du produit de départ et le milieu devient acide. Ce dernier est alors réajusté à pH ~ 7 par adjonction de méthylate de sodium. Cette opération est répétée à plusieurs reprises jusqu'à disparition totale du composé initial, soit environ 1 heure. Le méthanol est alors évaporé et le résidu repris par 10 ml d'éther/hexane 1:1, filtré pour éliminer le NaCl insoluble, purifié par CLBP sur une colonne Merck prête à l'emploi à l'aide d'éther/hexane 2:1 comme éluant, fournit 400 mg (74%) de (35) sous la forme d'un sirop incolore composé des deux diastéréoisomères non séparables par CLBP, dans des proportions de 33-67%.

Sirop

Rf : 0,37 et 0,44 (éther/hexane 2:1)

ϵ_D^{24} : $-182,9^0$ ($C = 1,06$ CHCl_3)

uv(EtOH) : 212 nm ($\epsilon=7600$)

ir(film) : 1725 (C=O), 1602, 1585, 1495, 1455 (Ph), 1385 et 1375 cm^{-1} (CMe_2).

nmn : (CDCl_3)

isomère A (67%) ($R_f = 0,44$)

1,34 et 1,48	2xs	2x3p	CMe_2
3,33	s	3p	OCH_3
3,34	s	3p	$\text{OCH}_3\text{-C}_6$
3,70	sél.	2p	$\text{H}_2\text{-C}_{\text{benzyle}}$
4,10	d	1p	H-C_3
4,54	d	1p	H-C_2
4,88	d	1p	H-C_4
5,12	s	1p	H-C_6
5,98	d	1p	H-C_1
7,26	sél.	5p	Ph.

$J_{1,2} = 3,5$ Hz

$J_{3,4} = 3,8$ Hz

isomère B (33%) ($R_f = 0,37$)

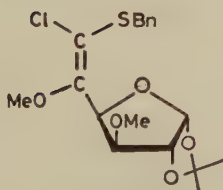
1,34 et 1,48	2xs	2x3p	CMe_2
3,33	s	3p	OCH_3
3,4	s	3p	OCH_3-C_6
3,7	sél.	2p	$H_2-C_{benzyle}$
4,05	d	1p	$H-C_3$
4,57	d	1p	$H-C_2$
4,97	s	1p	$H-C_6$
5,1	d	1p	$H-C_4$
6,02	d	1p	$H-C_1$
7,26	sél.	5p	Ph.

$$J_{1,2} = 3,5 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4} = 4,1 \text{ Hz}$$

sm : 91 (100), 167 (46,3), 59 (7,4), 173 (6,9), 246 (3,7), 217 (2,7),
277 (2,5), 308 (1,2), 353 (0,6) (M^+-Me), 339 (0,3), 368 (0,1)
(M^+).

analyse : $C_{18}H_{24}O_6S$ Calc. : C, 58,68; H, 6,57; S, 8,70%
MM = 368,45 Trouvé : C, 58,71; H, 6,49; S, 8,79%



6-S-Benzyl-6-chloro-6-désoxy-3-O-5-O-diméthyl-1,2-O-
isopropylidène- α -D-xylo-5-hexéno-6-thio-1,4-
furannose ($\underline{Z}$ et $\underline{E}$) (36).

A une solution, refroidie à -80°C et placée sous azote, de 551,3 mg (1,48 mmole) d' α -chloro- β -cêto-sulfure (8), fraîchement préparé, dans 20 ml de THF parfaitement anhydre, on ajoute goutte à goutte en agitant une solution de 168,3 mg (1,5 mmole)

de t-BuOk dans 5 ml de THF. Le mélange réactionnel est maintenu au-dessous de -60°C au cours de cette adjonction, après laquelle on le laisse revenir à température ambiante. On ajoute alors en une seule fois 0,119 ml (1,48 mmole) de MeOSO_2F à la solution, que l'on porte à reflux pendant $\frac{1}{2}$ heure. Le THF est alors évaporé et le résidu, repris par de l'éther, filtré, purifié par chromatographie sur colonne sèche de silicagel Merck dans le système éther/hexane 1:1, fournit 360 mg (63%) de l'isomère Z de (36) contenant moins de 5% de l'isomère E (RMN).

b) La manipulation, effectuée dans des conditions identiques que sous a), mais en utilisant comme base pour générer l'anion, l'équivalent de n-BuLi à la place de t-BuOk, fournit les deux isomères géométriques E et Z de (36) dans des proportions de 30-70% respectivement (RMN), avec un rendement global de 32%. Cette technique conduit en plus à un composé mineur résultant de l'addition de l'organolithien sur la fonction cétonique. Ce dernier, obtenu avec un rendement de 9% seulement, n'a été soumis qu'à une analyse élémentaire et une résonance magnétique nucléaire.

La caractérisation a été effectuée sur le composé obtenu selon la voie a), contenant moins de 5% d'isomère E.

Sirop

Rf : 0,49 (éther/hexane 1:1)

α_D^{27} : $-73,23^{\circ}$ ($C = 1,046 \text{ CHCl}_3$)

uv(EtOH) : 220 nm ($\epsilon=13540$), 255 nm ($\epsilon=3480$)

ir(film) : 1586 ($\text{C}=\text{C}^{\text{OMe}}$), 1492, 1453 (Ph), 1384 et 1374 cm^{-1} (CMe_2)

rmn : (CDCl_3)
isomère Z

1,31 et 1,44	2xs	2x3p	CMe_2
3,25	s	3p	OCH_3
3,55	d	1p	$\text{H}-\text{C}_3$
3,73	s	3p	$\text{OCH}_3\text{éno1}$
3,87	d	1p	$\text{H}_\text{A}-\text{C}_{\text{benzyle}}$
4,05	d	1p	$\text{H}_\text{B}-\text{C}_{\text{benzyle}}$

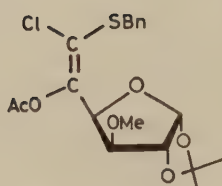
4,45	d	1p	H-C ₂
5,14	d	1p	H-C ₄
5,89	d	1p	H-C ₁
7,26	s	5p	Ph.

isomère E (déterminé sur le mélange obtenu selon la voie b):

1,31 et 1,48	2xs	2x3p	CMe ₂
3,25	s	3p	OCH ₃
3,47	s	3p	OCH ₃ énol
3,97	d	1p	H-C ₃
4,0	s	2p	H ₂ -C _{benzyle}
4,52	d	1p	H-C ₂
5,26	d	1p	H-C ₄
5,95	d	1p	H-C ₁
7,26	s	5p	Ph.

sm : 91 (100), 386 (15,4) (M⁺), 151 (17,7), 388 (17,1) (M⁺), 166 (16),
59 (15,1), 144 (14,6), 242 (13,4), 73 (9,1), 310 (7,7), 179 (6,9),
263 (6,6), 153 (6,6), 168 (6,3), 244 (5,4), 173 (5,1), 312 (3,4),
181 (3,1), 265 (2,9), 295 (2,9), 371 (2,6) (M⁺-Me), 297 (1,1),
373 (0,9) (M⁺-Me).

analyse : C₁₈H₂₃O₅SCl Calc. : C, 55,88; H, 5,99; S, 8,29; Cl, 9,16%
MM = 386,9 Trouvé : C, 55,96; H, 5,92; S, 8,47; Cl, 9,28%



5-O-Acétyle-6-S-benzyl-6-chloro-6-désoxy-1,2-O-
isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-5-hexéno-6-
thio-1,4-furannose (37).

A une solution de 551,3 mg (1,48 mmole) d' α -chloro- β -céto-sulfure (8) dans 20 ml de THF parfaitement anhydre, on ajoute goutte à goutte, à -80°C , sous azote et en agitant une solution de 168,33 mg (1,5 mmole) de t-BuOk dans 5 ml de THF. Cette adjonction terminée, on laisse revenir le mélange réactionnel à température ambiante, on lui ajoute en une seule fois 0,5 ml (7,04 mmoles) de chlorure d'acétyle et on porte à reflux pendant $\frac{1}{2}$ heure. Après avoir laissé la solution pendant une nuit à T° ambiante, le THF est évaporé sous vide, et le résidu, repris par 10 ml d'éther, filtré, purifié par chromatographie sur colonne de silicagel Merck à l'aide d'un mélange d'éther/hexane 1:2 pris comme éluant, fournit 300 mg (49%) de (37) à l'état de sirop sous la forme d'un seul isomère géométrique de configuration 37.

Remarque: l'utilisation comme base de n-BuLi à la place de t-BuOk conduit à la formation des deux isomères géométriques 37 et 37 de (37), dans des proportions de 50-50% respectivement.

La caractérisation ci-dessous correspond au composé pur de configuration 37, obtenu avec le t-BuOk.

Sirop

Rf : 0,33 (éther/hexane 1:1)

$[\alpha]_D^{28}$: $-99,8^{\circ}$ ($C = 0,998 \text{ CHCl}_3$)

uv(EtOH) : 211 nm ($\epsilon=11840$), 256 nm ($\epsilon=2680$)

ir(film) : 1775 ($\text{C}=\text{O}$), 1600, 1580, 1495, 1454 (Ph), 1385 et 1375 cm^{-1} (CMe_2).

$\text{rmn-}^1\text{H}$: (CDCl_3)

1,27 et 1,37	2xs	2x3p	CMe_2
2,15	s	3p	$\text{H}_3\text{-C}_{\text{acétyle}}$
3,22	s	3p	OCH_3
3,47	d	1p	H-C_3
4,00	s	2p	$\text{H}_2\text{-C}_{\text{benzyle}}$

4,4	d	1p	H-C ₂
5,04	d	1p	H-C ₄
5,83	d	1p	H-C ₁
7,29	s	5p	Ph.

$$J_{1,2} = 4,0 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4} = 3,9 \text{ Hz}$$

rmn-¹³C: (CDCl₃)

20,297 et 26,479	Me-isoprop.	128,749	C _{ortho} -Ph
26,987	Me-acétyle	136,627	C ₅
38,163	SCH ₂	147,529	C _{ipso} -Ph.
57,853	OCH ₃	166,055	CO-ester
76,819	C ₃		
81,734	C ₂		
85,655	C ₄		
104,650	C ₁		
111,777	C-isoprop.		
122,440	C ₆		
127,335	C _{para} -Ph		
128,570	C _{méta} -Ph		

sm

: 91 (100), 372 (61,7), 356 (44,7), 143 (29,8), 314 (29,8), 374 (25,5), 188 (23,40), 414 (21,3) (M⁺), 43 (19,2), 358 (17), 149 (17), 316 (12,3), 295 (9,8), 416 (8,7) (M⁺), 163 (8,3), 399 (8,1) (M⁺-Me), 265 (7,7), 297 (4,5), 253 (4,3), 267 (3,6), 173 (3,4), 401 (3,2) (M⁺-Me), 255 (1,9).

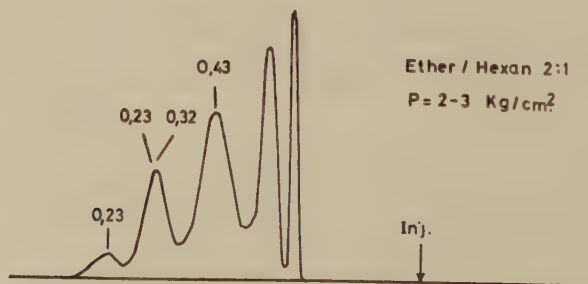
analyse

: C₁₉H₂₃O₆SCl Calc. : C, 55,0 ; H, 5,59; S, 7,73; Cl 8,54%
 MM = 414,91 Trouvé : C, 55,13; H, 5,73; S, 7,67; Cl 8,51%

Réaction de l'énolate de (8) avec l'acrylonitrile:composés (38) à (47).

L'énolate est préparé selon la même technique que pour (36) et (37), à partir de 5,92 mmoles d' α -chloro- β -cêto-sulfure (8) et de 708 mg (6 mmoles) de t-BuOK dans 40 ml de THF anhydre. Le THF est alors rapidement évaporé sous vide, le résidu repris par 40 ml de DMF anhydre, placé sous azote et refroidi à -40°C . A la solution ainsi formée, on ajoute alors goutte à goutte en agitant une solution de 6,08 mmoles (0,4 ml) d'acrylonitrile dans 2 ml de DMF. A la fin de l'adjonction on laisse revenir à température ambiante et on continue l'agitation pendant 12 heures, après lesquelles le mélange réactionnel est jeté sur environ 150 ml d'eau glacée. La phase aqueuse est alors extraite par 4x100 ml d'éther, et les phases éthérées réunies, lavées par 3x150 ml d'eau, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées, fournissent 2 g d'une huile brute de coloration brune. Cette huile, reprise dans 25 ml d'un mélange éther/hexane 2:1 et filtrée sur silicagel, abandonne après évaporation des solvants 1,43 g de sirop jaune, composé d'au moins 3 produits visibles par CCM (éther/hexane 2:1), que l'on soumet à une CLBP avec comme éluant un mélange d'éther/hexane 2:1. On obtient ainsi trois fractions, dont deux, de Rf 0,23 et 0,43 (éther/hexane 2:1) ne tardent pas à cristalliser. La troisième, qui est en fait constituée de deux produits (CCM éther/hexane 2:1) est soumise à une nouvelle purification par CCP dans l'éther/hexane 2:1, et fournit un composé sirupeux de Rf 0,23 coïncidant avec une des fractions ci-dessus, mais de nature différente, et un composé cristallin de Rf = 0,32.

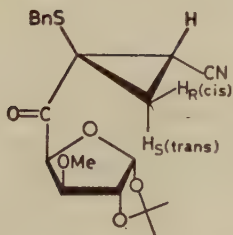
Nous avons représenté ci-dessous le diagramme d'élution obtenu par CLBP. Sur chaque pic nous avons indiqué leurs Rf correspondants en CCM, effectuées dans le même système de migration.



Les quantités, obtenues après deux recrystallisations successives des produits dans l'éther-hexane à chaud, sont indiquées sur le tableau ci-dessous:

Composé de Rf: (éther/hexane 2:1)	poids (mg)	mmoles	prop. en % dans le mélange
0,23 crist	288	0,74	23,2
0,23 sirop	123	0,32	9,9
0,32 crist	318	0,82	25,6
0,43	514	1,32	41,3

Total des fractions récupérées: 1,243 g (54%)



1-Benzylthio-2-cyano-1-(1,2-O-isopropylidène-3-O-
méthyl- α -D-xylofurannuronoyl)-cyclopropane
(1'R, 2'S) (38).

Obtenu comme décrit ci-dessus

Rf : 0,43 (éther/hexane 2:1)

F : 159,8-160,9⁰ C

$[\alpha]_D^{25}$: + 139,6 (C = 1,01 CHCl₃)

cd : 290 nm (+ 7800⁰), 284 (+), 270 (+), 264 (+), 257 (+)
250 (+) (C=1,2mg/10 ml EtOH)

uv(EtOH) : 210 nm (ϵ =7330)

ir(past.) : 3100, 3050 (CH cycloprop.), 2245 (CN), 1720 (C=O), 1600, 1584, 1494, 1455 (Ph), 1385, 1375 (CMe₂).

nmn : (CD₃OD/CD₃COCD₃ 1:4)

1,31 et 1,43	2xs	2x3p	CMe ₂
1,78	m	1p	H _R -cycloprop.
2,27	m	1p	H _S -cycloprop.
2,31	m	1p	H-C _{CN} -cycloprop.
3,37	s	3p	OCH ₃
3,91	s	3p	H ₂ -C _{benzyle}
4,45	d	1p	H-C ₃
4,68	d	1p	H-C ₂
5,03	d	1p	H-C ₄
5,93	d	1p	H-C ₁
7,31	s	5p	Ph.

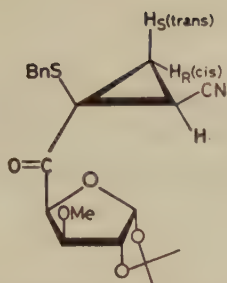
$$J_{1,2} = 3,6 \text{ Hz} \quad J_{H_R, H_S} \text{ cycloprop.} = -5,5 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4} = 4,5 \text{ Hz} \quad J_{H_R, H_{C_{CN}}} = 9,0 \text{ Hz}$$

$$J_{H_S, H_{C_{CN}}} = 7,0 \text{ Hz}$$

sm : 91 (100), 389 (43,2) (M⁺), 331 (35,1), 87 (16,8), 245 (15,7), 173 (15,7), 272 (7,0), 85 (5,9), 216 (5,4), 374 (5,4) (M⁺+Me), 182 (4,9), 65 (4,3), 143 (4,3), 212 (3,8), 59 (3,8).

analyse : C₂₀H₂₃O₅NS Calc. : C, 61,68; H, 5,95; N, 3,60; S, 8,23%
MM = 389,47 Trouvé : C, 61,69; H, 6,21; N, 3,77; S, 8,13%



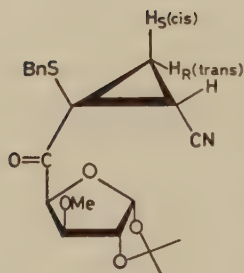
1-Benzylthio-2-cyano-1-(1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylofurannuronoyl)-cyclopropane
(1'S, 2'S) (39).

Obtenu comme décrit ci-dessus.

Rf	: 0,32 (éther/hexane 2:1)		
F	: 136,4-137,4° C		
$[\alpha]_D^{27}$	: -38,9° (C=0,99 CHCl ₃)		
ml	: 294 nm (-4140°), 270 (+), 263 (+), 250 (+) (C=1,1 mg/10 cc EtOH)		
uv(EtOH)	: 210 nm (ϵ =7360)		
ir(past.)	: 3110, 3045 (C-H cyclopropane), 2240 (CN), 1720 (C=O), 1495, 1455 (Ph), 1385, 1375 cm ⁻¹ (CMe ₂).		
rmn	: (CD ₃ OD/CD ₃ COCD ₃ 1:4)		
	1,30 et 1,43	2xs 2x3p	CMe ₂
	1,74	dd 1p	H _S -cycloprop.
	2,21	dd 1p	H-C _{CN} -cycloprop.
	2,39	dd 1p	H _R -cycloprop.
	3,38	s 3p	OCH ₃
	3,97	s 2p	H ₂ -C _{benzyle}
	4,42	d 1p	H-C ₃
	4,66	d 1p	H-C ₂
	4,98	d 1p	H-C ₄
	5,84	d 1p	H-C ₁
	3,30	s 5p	Ph.
	$J_{1,2}$	= 3,9 Hz	J_{H_R, H_S} cycloprop. = - 5,0 Hz
	$J_{3,4}$	= 4,1 Hz	$J_{H_R, HC_{CN}}$ = 9,0 Hz
			$J_{H_S, HC_{CN}}$ = 6,7 Hz

sm : 91(100), 389 (37,8) (M⁺), 331 (14,3), 87 (13,3), 173 (8,2),
245 (6,7), 59 (3,9), 65 (3,7), 143 (3,3), 374 (3,1) (M⁺-Me),
115 (3,1), 272 (2,9), 182 (2,7), 43 (2,4), 216 (2,4), 212 (1,8),
357 (0,6).

analyse : C₂₀H₂₃O₅NS Calc. : C, 61,68; H, 5,95; N, 3,6; S, 8,23%
MM = 389,47 Trouvé : C, 61,76; H, 5,99; N, 3,84; S, 8,26%



1-Benzylthio-2-cyano-1-(1,2-O-isopropylidène-3-O-
méthyl-α-D-xylofuranuronoyl)-cyclopropane
(1'S, 2'S) (40).

Obtenu comme décrit ci-dessus.

Sirop

Rf : 0,23 (éther/hexane 2:1)

α_D^{28} : -93,14° (C=1,02 CHCl₃)

cd : 342 nm (+ 1020°), 292 (-6100°), 270 (+), 263 (+), 256 (+),
250 (+), 240 (-) (C=3,25 mg/10 ml EtOH)

uv(EtOH) : 209 nm (ε=7060)

ir(film) : 3100 (CH cyclopropane), 2240 (CN), 1720 (C=O), 1600, 1585,
1496, 1455 (Ph), 1385, 1375 cm⁻¹ (CMe₂).

rmn : (CD₃OD/CD₃COCD₃ 1:4)

1,32 et 1,48	2xs	2x3p	CMe ₂
1,75	m	1p	H _S -cycloprop.
1,80	m	1p	H _R -cycloprop.
2,31	dd	1p	H-C _{CN} -cycloprop.
3,38	s	3p	OCH ₃
3,99	s	2p	H ₂ -C _{benzyle}

4,48	d	1p	H-C ₃
4,72	d	1p	H-C ₂
5,22	d	1p	H-C ₄
5,93	d	1p	H-C ₁
7,33	s	5p	Ph.

$$J_{1,2} = 3,9 \text{ Hz} \quad J_{H_R, H_S} \text{ cycloprop.} = -5,1 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4} = 4,3 \text{ Hz} \quad J_{H_R, HC_{CN}} = 6,9 \text{ Hz}$$

$$J_{H_S, HC_{CN}} = 9,6 \text{ Hz}$$

sm

: 91 (100), 83 (28,3), 389 (25) (M⁺), 149 (20), 173 (18,3),
87 (16,7), 85 (15,8), 330 (13,3), 167 (13,3), 244 (10,8),
301 (5), 182 (5), 59 (5), 45 (5), 43 (5), 374 (4,2) (M⁺-Me),
272 (4,2), 216 (4,2), 212 (4,2), 143 (3,3).

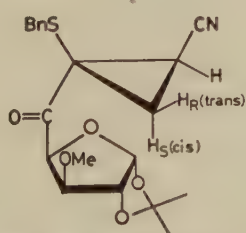
analyse

: C₂₀H₂₃O₅NS

Calc. : C, 61,68; H, 5,95; N, 3,60; S, 8,23%

MM = 389,47

Trouvé : C, 61,78; H, 6,08; N, 3,53; S, 8,11%



1-Benzylthio-2-cyano-1-(1,2-O-isopropylidène-3-O-

méthyl-α-D-xylofurannuronoyl)-cyclopropane

(1'R, 2'R) (41).

Obtenu comme décrit ci-dessus.

RF : 0,23 (éther/hexane 2:1)

F : 131-131,8° C

 $[\alpha]_D^{29}$: + 279,82° (C = 1,006 CHCl₃)cd : 291 nm (+ 11650°), 271 (+), 264 (+), 257 (+), 251 (+)
(C = 1,25 mg/10 ml EtOH).

uv(EtOH) : 209 nm ($\epsilon = 7300$)

ir(past.) : 3100 (CH cyclopropane), 2240 (CN), 1720 (C=O), 1600, 1585, 1495, 1455 (Ph), 1375 (ép. à 1385) (CMe₂).

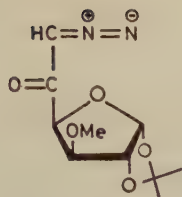
rmn : (CD₃OD/CD₃COCD₃ 1:4)

1,31 et 1,47	2xs	2x3p	CMe ₂
1,63	dd	1p	H _S -cycloprop.
1,79	dd	1p	H _R -cycloprop.
3,04	dd	1p	H-C _{CN}
3,32	s	3p	OCH ₃
4,09	s	2p	H ₂ -C _{benzyle}
4,40	d	1p	H-C ₃
4,69	d	1p	H-C ₂
5,24	d	1p	H-C ₄
5,89	d	1p	H-C ₁
7,32	s	5p	Ph.

$J_{1,2} = 3,8 \text{ Hz}$	$J_{\text{HR,HS cycloprop.}} = - 5,1 \text{ Hz}$
$J_{3,4} = 4,0 \text{ Hz}$	$J_{\text{H}_R, \text{HC}_{\text{CN}}} = 6,6 \text{ Hz}$
	$J_{\text{H}_S, \text{HC}_{\text{CN}}} = 9,5 \text{ Hz}$

sm : 91 (100), 389 (30,4) (M⁺), 87 (20,3), 331 (11,6), 173 (8,7), 85 (8,7), 59 (6,5), 245 (6,4), 65 (5,7), 43 (3,8), 115 (3,5), 143 (3,3), 182 (3,0), 374 (2,9) (M⁺-Me), 272 (2,6), 216 (1,7), 212 (1,7), 230 (1,0), 229 (0,9).

analyse : C₂₀H₂₃O₅NS Calc. : C, 61,68; H, 5,95; N, 3,60; S, 8,23%
MM = 389,47 Trouvé : C, 61,84; H, 6,12; N, 3,65; S, 8,40%



6-Diazo-6-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-

α-D-xylo-hexo-1,4-furannos-5-ulose (42).

A une solution de 1,103 g (2,96 mmoles) d' α -chloro- β -céto-sulfure (8), fraîchement préparé, dans 2 ml de CH_2Cl_2 , on ajoute rapidement, en agitant et à T^0 ambiante, une solution de 835 mg (4,5 mmoles) de tosylhydrazide, 3 ml de CH_3COOH glacial et 632 mg (6,45 mmoles) de CH_3COOK dans 15 ml de CH_2Cl_2 . Après 4 jours de réaction, suivie par CCM dans l'éther/hexane 1:1, on complète le volume à 25 ml avec du CH_2Cl_2 , et on lave la phase organique par 4x15 ml de NaHCO_3 saturé, puis par des portions de 20 ml d'eau jusqu'à neutralité. Après séchage sur MgSO_4 , filtration et évaporation, on obtient un sirop brunâtre qui, purifié sur colonne sèche de silicagel Merck (éther/hexane 1:1), fournit 364 mg (51%) de (42) à l'état pur ne tardant pas à cristalliser. La recristallisation est effectuée dans l'hexane à chaud.

Rf	: 0,23 (éther/hexane 1:1) 0,42 (hexane/AcOEt 1:1)			
F	: 137-139 0 C			
$f\alpha_D^{25}$	: -178,4 0 (C = 1,18 CHCl_3)			
uv(EtOH)	: 247 nm ($\epsilon=6220$), 273 nm ($\epsilon=7780$)			
ir(past.)	: 3140 (H-C=N=N), 2125 et 2110 (C=N=N), 1620 (C=O), 1380 et 1370 (CMe_2)			
rmn	: (CDCl_3)			
	1,34 et 1,48	2x3	2x3p	CMe_2
	3,4	s	3p	OCH_3
	4,08	d	1p	H-C ₃
	4,56	d	1p	H-C ₂
	4,67	d	1p	H-C ₄
	5,77	sél.	1p	H-C ₆
	5,98	d	1p	H-C ₁
				$J_{1,2} = J_{3,4} = 3,5 \text{ Hz}$
sm	: 173 (100), 87 (93,3), 43 (73,3), 85 (53,3), 127 (46,7), 59 (40), 115 (22,7), 227 (8,7) (M+-Me), 199 (3,3) (M+-Me-N ₂), 242 (1,3) (M+).			
analyse	: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}_2$ Calc. : C, 49,59; H, 5,83; N, 11,56% MM = 460,62 Trouvé : C, 49,74; H, 5,99; N, 11,56%			

Réaction de l' α -chloro- β -céto-sulfure 8 avec une base aqueuse (composés 43 et 32)

A une solution de 1,103 g (2,96 mmoles) d' α -chloro- β -céto-sulfure (8) dans 30 ml de THF, on ajoute à T° ambiante et en agitant 4 ml de NaOH 1 M (4 mmoles). Après 2 heures de réaction, la solution devenue rouge foncé, est évaporée sous vide et le résidu huileux repris dans 30 ml d'éther est lavé par 4 x 15 ml d'eau. La phase éthérée, séchée sur MgSO_4 , filtrée, évaporée, fournit après recristallisation dans l'hexane à chaud 600 mg (44%) de (31).

La phase aqueuse est acidifiée par HCl, puis extraite par 3 x 30 ml d'acétate d'éthyle, que l'on sèche sur MgSO_4 , filtre et évapore. On obtient ainsi 315 mg (~ 43%) d'un sirop jaune renfermant 22% (RMN) d'une impureté non séparable et 73% de l'acide uronique (43). La structure de cet acide est déterminée sur la base des spectres IR, RMN et de masse.

ir(film) : 2300 à 3700 pic très étalé (COOH), 3470 (OH), 1730 large (C=O acide), 1380 large (CMe_2).

rmn : (CDCl_3)

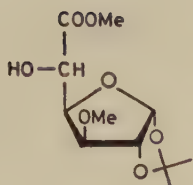
1,32 et 1,47	2xs	2x3p	CMe_2
3,44	s	3p	OCH_3
3,95	d	1p	H-C ₃
4,36 à 4,68	massif	3p	H-C ₂ , H-C ₄ , H-C ₅
5,95	d	1p	H-C ₁
7,02	slarge	~1p	OH

$$J_{1,2} = 3,7 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4} = 3,5 \text{ Hz}$$

sm : 87 (100), 85 (77,9), 43 (57,4), 59 (41,2), 73 (33,8), 173 (23,5), 233 (10,3) (M+Me),

La caractérisation complète de l'acide uronique (43) est effectuée sous la forme de son ester méthylique (44).



1,2-0-isopropylidène-3-0-méthyl- α -D-glucopyranuronate de méthyle (44).

A une solution de 315 mg du sirop, contenant 73% (230 mg, 0,93 mmole) de l'acide uronique, dans 5 ml d'éther anhydre, on ajoute à 0° C et en agitant 4 ml d'une solution de diazométhane environ 1 M dans l'éther. Après une nuit de réaction, la solution est traitée par une pointe de spatule de MgSO_4 , filtrée et évaporée à sec. L'huile résiduelle fournit, après purification sur colonne sèche de silicagel Merck (éther/hexane 2:1), 200 mg (82%) de (44) à l'état pur, ainsi que 32 mg d'un composé mineur, qui est l'ester méthylique de l'acide 1,2-0-isopropylidène-3-0-méthyl- α -D-ribofurannuronique.

Sirop

Rf : 0,32 (éther/hexane 2:1)

$[\alpha]_D^{25}$: -34,1° (C = 1,04 CHCl_3)

uv(EtOH) : 209 nm ($\epsilon=175$)

ir(film) : 3470 (OH), 1740 (C=O ester), 1385 et 1375 cm^{-1} (CMe_2)

rmn : (CDCl_3)

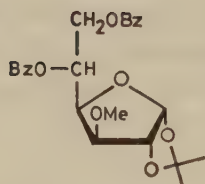
1,33 et 1,48	2xs	2x3p	CMe_2
3,44	s	3p	OCH_3
3,54	sél.	1p	OH
3,8	s	3p	COOCH_3
3,9	d	1p	H-C ₃
4,33	dd	1p	H-C ₄
4,49	d	1p	H-C ₅
4,57	d	1p	H-C ₂
5,97	d	1p	H-C ₁

$J_{1,2} = 3,7 \text{ Hz}$ $J_{4,5} = 6,4 \text{ Hz}$

$J_{3,4} = 3,3 \text{ Hz}$

sm : 87 (100), 173 (81,8), 85 (45,5), 59 (27,3), 43 (18,6),
71 (13,6), 127 (12,3), 247 (12,3) (M+Me), 115 (10),
73 (9,6), 217 (8,6), 155 (8,2), 116 (7,7), 203 (7,7),
145 (5,9), 143 (5,5), 197 (5,0), 146 (4,1), 187 (4,1),
144 (3,6), 141 (3,2).

analyse : $C_{11}H_{18}O_7$ Calc. : C, 50,38; H, 6,92%
MM = 262,26 Trouvé : C, 50,32; H, 7,10%



5,6-O-dibenzoyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-
α-D-glucofurannose (45).

A une suspension de 20 mg (0,52 mmole) de $LiAlH_4$ dans 3 ml de THF anhydre, on ajoute goutte à goutte sous azote, à 0° C et en agitant une solution de 121 mg (0,46 mmole) de l'ester (44) dans 2 ml de THF. La réaction, suivie par CCM (hexane/AcOEt 1:1), est terminée après 1 heure d'agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est alors amené à pH 7 par de l'HCl aqueux, agité une heure à température ambiante, séché sur $MgSO_4$, filtré et évaporé à sec. Après purification sur colonne sèche de silicagel Merck (hexane/AcOEt 1:1), on obtient 92,4 mg (86,5%) de 1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-α-D-glucofurannose, dont 48 mg (0,21 mmole) sont immédiatement benzoylés selon la technique classique (2 ml pyridine anhydre et 0,06 ml, 0,52 mmole, de chlorure de benzoyle). On obtient ainsi, après purification, 69 mg (74%) du composé dibenzoylé (45) dont nous avons comparé les grandeurs physico-chimiques avec un échantillon authentique.

Rf : 0,59 (éther/hexane 2:1)

F : 81,7-82,5° C (litt.: 81-82° C)
(F du mélange avec un échantillon authentique: 81,6-82,4° C).

δ_{D}^{29} : $-26,67^{\circ}$ (C = 0,986 CHCl_3)

ir(past.) : 1720 (C=O ester), 1603, 1585, 1492, 1454 (Ph), 1385, 1375 cm^{-1} (CMe_2).

rmn : (CDCl_3)

1,34 et 1,53	2xs	2x3p	CMe_2
3,31	s	3p	OCH_3
3,82	d	1p	$\text{H}-\text{C}_3$
4,56	dd	1p	$\text{H}_\text{A}-\text{C}_6$
4,57	d	1p	$\text{H}-\text{C}_2$
4,59	dd	1p	$\text{H}-\text{C}_4$
4,93	dd	1p	$\text{H}_\text{B}-\text{C}_6$
5,72	ddd	1p	$\text{H}-\text{C}_5$
5,95	d	1p	$\text{H}-\text{C}_1$

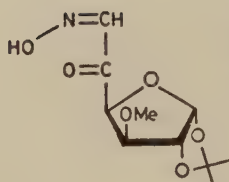
de 7,2 à 7,6

et 7,9 à 8,1 2xm 5p Ph.

$J_{1,2} = 3,6 \text{ Hz}$ $J_{5,6\text{A}} = 5,6 \text{ Hz}$

$J_{3,4} = 3,3 \text{ Hz}$ $J_{5,6\text{B}} = 2,3 \text{ Hz}$

$J_{4,5} = 8,0 \text{ Hz}$ $J_{6\text{A},6\text{B}} = 12,4 \text{ Hz}$



6-Désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-6-oximino-
 α -D-xylo-hexo-1,4-furannos-5-ulose (Z) (46).

A une solution de 111,2 mg (1,6 mmole) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 4 ml de t-BuOH, on ajoute rapidement 83,7 mg (1,55 mmole) de méthylate de sodium, et on agite. Après 20 min. on ajoute d'un coup et en agitant une solution de 1,48 mmole de l' α -chloro- β -céto-sulfure (8) (fraîchement préparé), dans 2 ml de t-BuOH. Le milieu, devenu acide, est ramené vers la neutralité par adjonction, dans un intervalle de 15 min. de 2 x 0,1 ml (2 x 0,74 mmole) de Et₃N. Après 45 min. la réaction est arrêtée, bien qu'il reste du produit de départ (CCM éther/hexane 2:1), par acidification du milieu. Le mélange réactionnel, évaporé à sec, repris par 40 ml d'acétate d'éthyle, lavé par 4 x 30 ml d'eau, séché sur MgSO₄, filtré et évaporé fournit un sirop qui est composé du produit attendu, du produit de départ, du dithioacétal (32) et des dioximes (47) et (48), (CCM). Après purification de ce mélange par CCP dans l'éther/hexane 2:1, on obtient 130 mg (36%) de la monoxime (46) anti, qui renferme moins de 14% de l'isomère syn non séparable.

Sirop

Rf : 0,33 (éther/hexane 2:1)

$[\alpha]_D^{24}$: -84,7° (C = 0,952 CHCl₃)

uv(EtOH) : 228 nm (ϵ =8360)

ir(film) : 3340 large (OH oxime), 1705 (C=O), 1385, 1380 (CMe₂).

rmn : (CDCl₃)

isomère majeur

1,36 et 1,52	2xs	2x3p	CMe ₂
3,34	s	3p	OCH ₃
4,35	d	1p	H-C ₃
4,63	d	1p	H-C ₂
5,38	d	1p	H-C ₄
6,07	d	1p	H-C ₁
7,63	s	1p	H-C ₆
9,72	sél.	1p	OH

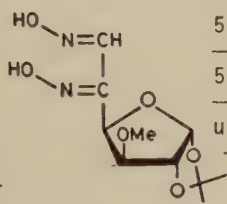
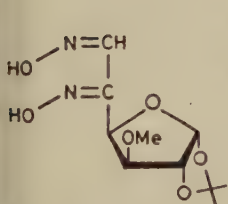
$J_{1,2}$ = 3,8 Hz $J_{3,4}$ = 4,1 Hz

isomère mineur: (pics décelables seulement)

1,29 et 1,45	2xs	2x3p	CMe ₂
3,48	s	3p	OCH ₃
4,56	d	1p	H-C ₂
6,01	d	1p	H-C ₁
7,74	s	1p	H-C ₆

sm : 173 (100), 87 (88,9), 43 (84,4), 85 (73,3), 59 (55,6),
114 (33,3), 115 (24,4), 230 (9,6) (M+-Me), 228 (8,4),
184 (7,8), 187 (4,7), 245 (1,8) (M+).

analyse : C₁₀H₁₅O₆N Calc. : C, 48,98; H, 6,17; N, 5,71%
MM = 245,23 Trouvé : C, 49,15; H, 6,41; N, 5,60%



5,6-Didésoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-
5,6-dioximino- α -D-xyllo-hexo-1,4-furannos-5-
ulose (*amphi Z*) (47), et (*amphi E*) (48).

A une solution de 411 mg (5,9 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 4 ml de méthanol, on ajoute rapidement 240 mg (4,44 mmoles) de MeONa suivis, après 20 min. d'agitation à température ambiante, d'une solution de 1,48 mmole d' α -chloro- β -cétosulfure (8) dans 3 ml de THF. La réaction, suivie par CCM (éther/hexane 2:1) passe par la monoxime, qui conduit ensuite à la dioxime. Après 5 heures d'agitation le mélange réactionnel est jeté sur 50 ml d'eau, et la phase aqueuse extraite par 4 x 25 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées abandonnent un sirop qui, après purification sur colonne sèche de silicagel Merck (éther pur), fournit 100 mg (26%) de dioxime (47) et 95 mg (25%) de dioxime (48) dont la première ne tarde pas à cristalliser. La recristallisation est effectuée dans le chloroforme-hexane à chaud.

Composé (47)

Rf	: 0,53 (éther)			
	0,21 (éther/hexane 2:1)			
F	: 188-188,4 ⁰ C			
$[\alpha]_D^{23}$	: -134 ⁰ (C = 1,06 EtOH)			
uv(EtOH)	: 232 nm ($\epsilon=7590$)			
ir(past.)	: 3380 et 3140 large (OH oxime), 1390 et 1380 (CMe ₂)			
nmn	: (CD ₃ OD)			
	1,33 et 1,47	2xs	2x3p	CMe ₂
	3,32	s	3p	OCH ₃
	4,14	d	1p	H-C ₃
	4,63	d	1p	H-C ₂
	4,7	s large	2p	H-mobile
	5,42	d	1p	H-C ₄
	5,94	d	1p	H-C ₁
	7,69	s	1p	H-C ₆
	J _{1,2} = 3,7 Hz			
	J _{3,4} = 3,4 Hz			
sm	: 43 (100), 85 (86,4), 59 (72,7), 87 (63,6), 113 (31,8), 73 (22,7), 202 (21,4), 115 (18,2), 171 (18,2), 126 (10,9), 143 (10), 144 (8,2), 213 (8,2), 184 (7,3), 260 (7,3) (M ⁺), 245 (6,4) (M ⁺ -Me), 227 (6,4), 185 (5,9).			
analyse	: C ₁₀ H ₁₆ O ₆ N ₂	Calc.	: C, 46,15; H, 6,20; N, 10,76%	
	MM = 260,25	Trouvé	: C, 46,25; H, 6,27; N, 10,80%	

Composé (48)

Sirop

Rf	: 0,38 (éther)
	0,12 (éther/hexane 2:1)
$[\alpha]_D^{23}$	: -82,4 ⁰ (C = 0,99 CHCl ₃)

uv(EtOH) : 234 nm ($\epsilon=8510$)

ir(film) : 3380 large (OH oxime), 1390, 1380 (CMe₂)

rmn : (CDCl₃)

1,36 et 1,53	2xs	2x3p	CMe ₂
3,34	s	3p	OCH ₃
4,08	d	1p	H-C ₃
4,63	d	1p	H-C ₂
5,19	d	1p	H-C ₄
5,99	d	1p	H-C ₁
8,36	s	1p	H-C ₆
8,88	slarge	2p	OH

(CD₃OD)

1,32 et 1,46	2xs	2x3p	CMe ₂
3,30	s	3p	OCH ₃
4,05	d	1p	H-C ₃
4,64	d	1p	H-C ₂
5,15	d	1p	H-C ₄
5,91	d	1p	H-C ₁
8,33	s	1p	H-C ₆

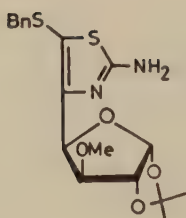
$J_{1,2} = 3,6$ Hz

$J_{3,4} = 3,3$ Hz

sm : 43 (100), 85 (62), 59 (61), 87 (24), 126 (24), 73 (16), 113 (16),
227 (16), 115 (14), 202 (6,6), 143 (6,6), 171 (6,6), 184 (4),
185 (2,6), 245 (2,2) (M+-Me), 260 (2,2) (M+), 213 (1,4).

analyse : C₁₀H₁₆O₆N₂ Calc. : C, 46,15; H, 6,20; N, 10,76%

MM = 260,25 Trouvé : C, 46,23; H, 6,25; N, 10,66%



2-Amino-5-benzylthio-4-(1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-tétra-1,4-furannose-4-yl)-1,3-thiazole (49).

A une solution de 1,095 g (2,94 mmoles) d' α -chloro- β -céto-sulfure (8) dans 10 ml d'EtOH, on ajoute 2,28 g (30 mmoles) de thiourée. Après 6 heures d'ébullition à reflux, et 14 heures d'agitation à 25° C, la réaction est terminée (CCM). Après évaporation du solvant, le résidu est repris par 60 ml d'éther, additionné de 50 ml d'eau et alcalinisé par 350 mg de Et₃N. La phase étherée, lavée (6 x 30 ml d'eau), séchée (MgSO₄), concentrée, est soumise à une CCP (éther diisopropylique/MeOH 5:1), qui fournit 564 mg (48,5%) du thiazole (49).

Rf : 0,57 (éther diisopropylique/MeOH 5:1)

F : 61-62° C

$[\alpha]_D^{23}$: -66.6° (C=1,0 CHCl₃)

uv (EtOH) : 286 nm (ϵ =5530)

ir(past.) : 3400-3100 (NH), 1610 et 1510 (thiazole), 1372 et 1383 cm⁻¹ (CMe₂).

rmn : (CDCl₃)

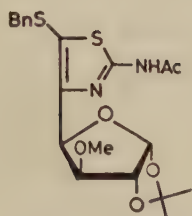
1,33 et 1,51	2xs	2x3p	CMe ₂
3,12	s	3p	OCH ₃
3,58	d	1p	H-C ₃
3,82	s	2p	H ₂ -C ^{benzyle}
4,56	d	1p	H-C ₂
5,22	d	1p	H-C ₄
5,67	sél.	2p	NH ₂
6,03	d	1p	H-C ₁
7,24	sél.	5p	Ph.

J_{1,2} = 3,9 Hz

J_{3,4} = 3,4 Hz

sm : 394 (100) (M⁺), 63 (80), 78 (75), 395 (35), 91 (28), 217 (15),
149 (4), 101 (4), 128 (4) (M⁺-Me), 250 (4).

analyse : C₁₈H₂₂N₂O₄S₂ Calc. : C, 54,80; H, 5,62; N, 7,10; S, 16,25%
MM = 394,52 Trouvé : C, 54,73; H, 5,81; N, 7,06; S, 16,15%



2-Acétamido-5-benzylthio-4-(1,2-O-isopropylidène-
3-O-méthyl-α-D-xylo-tétra-1,4-furannos-4-yl)-
1,3-thiazole (50).

Une solution de 180 mg (0,455 mmole) de thiazole (49) dans un mélange de 5 ml de pyridine et 2,5 ml d'anhydride acétique est maintenue 15 heures à 20° C puis versée dans 10 ml d'eau glacée. On extrait par 3 x 5 ml d'AcOEt, lave les extraits organiques réunis (3 x 10 ml d'eau, 4 x 10 ml d'HCl 4N, 3 x 10 ml d'eau, 4 x 10 ml d'une solution saturée en NaHCO₃, 4 x 10 ml d'eau), les concentre et les soumet à une CCP (hexane/AcOEt 1:5), qui fournit 80 mg (41%) de thiazole acétylé (50).

Rf : 0,35 (hexane/AcOEt 1:5)

F : 63-65° C

α_D^{21} : -5,3° (C = 1,0 CHCl₃)

uv(EtOH) : 208 nm (ε=27000), 286 nm (ε=8150)

ir(past.) : 3225 et 3190 (NH), 1692 (C=O), 1540 (amide II),
1386 et 1376 cm⁻¹ (CMe₂).

rmn

: (CDCl₃)

1,31 et 1,51	2xs	2x3p	CMe ₂
2,13	s	3p	OAc
3,0	s	3p	OCH ₃
3,57	d	1p	H-C ₃
3,88	s	2p	H ₂ -C _{benzyle}
4,52	d	1p	H-C ₂
5,16	d	1p	H-C ₄
5,93	d	1p	H-C ₁
7,37	sél.	5p	Ph.

$$J_{1,2} = 3,7 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4} = 3,3 \text{ Hz}$$

sm

: 59 (100), 58 (49), 436 (46) (M⁺), 101 (24), 259 (23), 91 (16), 98 (9), 292 (9), 83 (9), 275 (5), 421 (2) (M⁺-Me).

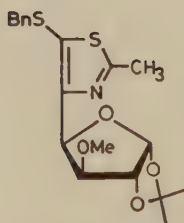
analyse

: C₂₀H₂₄N₂O₅S₂

Calc. : C, 55,03; H, 5,54; N, 6,42; S, 14,69%

MM = 436,55

Trouvé : C, 55,20; H, 5,68; N, 6,33; S, 14,70%



5-Benzylthio-4-(1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-

α-D-xylo-tétra-1,4-furannos-4-yl)-2-méthyl-1,3-thiazole (51).

A une solution de 550 mg (1,48 mmole) de l'α-chloro-β-céto-sulfure (8) dans 4 ml de THF, on ajoute goutte à goutte et en agitant une solution de 445 mg (5,92 mmole) de thioacétamide dans 10 ml de THF. Après ½ heure de réaction à température ambiante, on ajoute 0,21 ml (1,48 mmole) d'Et₃N et on porte la solution à reflux pendant 12 heures, après lesquelles le THF est évaporé et le résidu

huileux repris par 30 ml de CH_2Cl_2 . Cette solution est alors lavée par 3 x 20 ml de NaHCO_3 saturé, 3 x 20 ml d'eau, séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée à sec. Le résidu, purifié sur colonne sèche de silicagel Merck (éther/hexane 5:1) fournit 190 mg (44%) du thiazole (51).

Sirop

Rf : 0,27 (hexane/AcOEt 1:1)
0,3 (éther/hexane 5:1)

α_D^{22} : -73^0 ($C = 1,0 \text{ CHCl}_3$)

uv(EtOH) : 209 nm ($\epsilon=10600$), 251 nm ($\epsilon=47000$), 283 nm ($\epsilon=2160$)

ir(film) : 1603, 1585, 1495, 1455 (Ph), 1512 (thiazole), 1385 et 1374 cm^{-1} (CMe_2).

rmn : (CDCl_3)

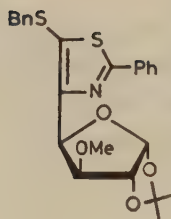
1,34 et 1,53	2xs	2x3p	CMe_2
2,63	s	3p	C-Me
3,09	s	3p	O-Me
3,69	d	1p	H-C ₃
3,90	s	2p	H ₂ -C _{benzyle}
4,63	d	1p	H-C ₂
5,4	d	1p	H-C ₄
6,11	d	1p	H-C ₁
7,2	sél.	5p	Ph.

$J_{1,2} = 4,0 \text{ Hz}$

$J_{3,4} = 3,4 \text{ Hz}$

sm : 91 (100), 393 (75) (M^+), 249 (39), 84 (29), 216 (23), 232 (19), 86 (19), 220 (13), 158 (10), 360 (10), 378 (6) (M^+-Me).

analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}_2$ Calc. : C, 57,99; H, 5,89; N, 3,56; S, 16,30%
MM = 393,53 Trouvé : C, 57,94; H, 6,07; N, 3,59; S, 16,35%



5-Benzylthio-4-(1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-
 α -D-xylo-tétra-1,4-furannos-4-yl)-2-phényl-1,3-
 thiazole (52).

A une solution de 550 mg (1,48 mmole) de l' α -chloro- β -cêto-sulfure (8) dans 5 ml d'EtOH absolu, on ajoute 810 mg (5,9 mmoles) de thiobenzamide. On agite cette solution pendant 7 heures à température ambiante, période après laquelle on ajoute 1 ml (7 mmoles) de Et₃N et on chauffe à reflux. Après 5 heures de reflux, la solution est concentrée et le résidu, repris par de l'éther filtré à plusieurs reprises afin d'éliminer l'excès de thiobenzamide peu soluble dans ce solvant. Le mélange réactionnel est alors purifié par CCP (hexane/AcOEt 1:1), et l'on obtient 276 mg d'un sirop qui contient environ 35% d'une impureté qui correspond au produit de réduction au niveau du carbone C (6), à savoir au: 6-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-hexofuranno-5-ulose. Le thiazole (52) a pu être obtenu à l'état de pureté à l'aide d'une C.L.H.P. (hexane/AcOEt 550:450) Hewlett-Packard 1010 A munie d'un détecteur à ionisation de flamme Pye-Unicam LCM2 et de 2 colonnes analytiques Reeve-Angel (250/5 mm) garnies de Partisil 5 μ , avec un rendement de 26% (179 mg).

Sirop

Rf : 0,62 (hexane/AcOEt 1:1)

$[\alpha]_D^{23}$: -19,25° (C = 0,358 CHCl₃)

uv(EtOH) : 209 nm (ϵ =46800)

ir(film) : 1599, 1582, 1493 et 1454 (Ph), 1720 (thiazole), 1382 et 1374 cm⁻¹ (CMe₂).

rmn : (CCl₄)

1,36 et 1,52	2xs	2x3p	CMe ₂
3,17	s	3p	OCH ₃
3,93	dd	1p	H-C ₃
3,95	s	2p	H ₂ -C _{benzyle}
4,63	dd	1p	H-C ₂

5,54	d	1p	H-C ₄
6,12	d	1p	H-C ₁
7,17	s	5p	Ph(Benzyle)
7,28 et 7,8	2xm	3 et 2p	Ph(Thiazole)

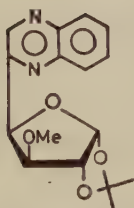
$$J_{1,2} = 4,2 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4} = 4,8 \text{ Hz}$$

$$J_{2,3} = 1,6 \text{ Hz}$$

sm : 91 (100), 455 (34,3) (M⁺), 87 (22,9), 278 (17,1), 181 (14,3),
311 (11,1), 173 (8,3), 115 (6,3), 113 (6,3), 440 (1,7) (M⁺-Me).

analyse : C₂₄H₂₅O₄NS₂ Calc. : C, 63,27; H, 5,53; N, 3,07; S, 14,08%
MM = 455,6 Trouvé : C, 63,18; H, 5,66; N, 2,85; S, 14,00%



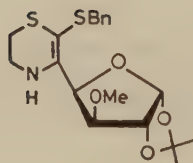
2-(1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-α-D-xylo-
tétra-1,4-furannos-4-yl)-1,4-benzodiazine (53).

A une solution de 1,48 mmole de l' α -chloro- β -céto-sulfure (8) dans 8 ml de THF anhydre, on ajoute, par pointes de spatule à T⁰ ambiante en agitant, 216 mg (2 mmoles) d'o-phénylènediamine. Après 10 min. de réaction, on ajoute 0,41 ml (2,96 mmoles) de triéthylamine à la solution, que l'on agite encore pendant 3 heures à T⁰ ambiante. La réaction est alors terminée (CCM: hexane/AcOEt 1:1), et le mélange réactionnel filtré et évaporé est repris par 10 ml de CH₂Cl₂ que l'on lave par 3 x 5 ml d'eau, sèche sur MgSO₄, filtre et évapore. Le mélange brut, purifié par chromatographie sur colonne sèche de silicagel Merck (hexane/AcOEt 1:1) fournit 215 mg (48%) de (53) à l'état pur. Ce composé ayant déjà été préparé dans notre laboratoire selon une autre voie [33], nous ne donnerons ici que ses spectres IR et RMN.

ir(film) : 1562, 1493, 1460 (aromatique), 1385 et 1375 (CMe₂).

rmn : (CDCl₃)

1,4 et 1,6	2xs	2x3p	CMe ₂
3,08	s	3p	OCH ₃
4,15	d	1p	H-C ₃
4,74	d	1p	H-C ₂
5,57	d	1p	H-C ₄
6,20	d	1p	H-C ₁
de 7,59 à 7,83 et 7,93 à 8,18	2xm	2x2p	arom.
9,04	s	1p	



2-Benzylthio-5,6-dihydro-3-(1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-α-D-xylo-tétr-1,4-furannos-4-yl)-1,4-thiazine (54).

A une suspension de 410 mg (3,6 mmoles) de chlorhydrate de cystéamine dans 10 ml de THF anhydre, on ajoute 162 mg (3 mmoles) de MeONa, et on agite sous azote pendant $\frac{1}{2}$ heure et on ajoute d'un coup une solution de 1,48 mmole de l' α -chloro- β -cêto-sulfure (8) dans 5 ml de THF. Après 15 heures la réaction n'évoluant plus (CCM; éther/hexane 2:1), on filtre, lave le précipité par du THF, et évapore. Le résidu brunâtre est repris par 10 ml d'éther, agité pendant quelques minutes, filtré et évaporé. Cette opération est répétée par deux fois, après lesquelles on obtient une solution limpide brune. Après purification sur colonne sèche de silicagel Merck, (éther/hexane 2:1), on obtient 380 mg (72%) de (54) qui ne tarde pas à cristalliser. La recristallisation est effectuée dans l'hexane à chaud.

Rf : 0,39 (éther/hexane 2:1)

F : 69,4-71° C

α_D^{23} : + 52,23 (C = 1,235 CHCl₃)

uv(EtOH) : 210 nm ($\epsilon=8570$), 250 nm ($\epsilon=2950$), 300 nm ($\epsilon=4150$)

ir(past.) : 3420 (NH), 1590 (C=C ènamine), 1500, 1459, 1420 (Ph),
1385, 1375 (CMe₂).

rmn : (CDCl₃)

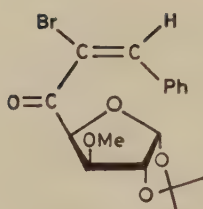
1,27 et 1,39	2xs	2x3p	CMe ₂
2,9	m	2p	H ₂ -C ₆
3,29	s	3p	OCH ₃
3,55	m	2p	H ₂ -C ₄
3,60	d	1p	H-C ₃
3,66	d	1p	H _A -C _{benzyle}
3,93	d	1p	H _B -C _{benzyle}
4,37	d	1p	H-C ₂
4,6	d	1p	NH
5,02	d	1p	H-C ₄
5,78	d	1p	H-C ₁
7,23	s	5p	Ph.

$J_{1,2}$ = 3,9 Hz $J_{A,B}$ = 12,6 Hz

$J_{3,4}$ = 2,8 Hz

sm : 304 (100), 246 (70), 395 (57,5) (M⁺), 214 (30), 91 (27,5),
202 (27,5), 188 (17,5), 186 (10,5), 172 (8,25), 71 (8,25),
380 (6,5) (M⁺-Me).

analyse : C₁₉H₂₅NO₄S₂ Calc. : C, 57,7; H, 6,37; N, 3,54; S, 16,21%
MM = 395,54 Trouvé : C, 57,8; H, 6,53; N, 3,62; S, 16,1%



6,7-Didésoxy-6-bromo-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-7-C-phényl- α -D-xylo-6-heptène-1,4-furannos-5-ulose (55).

A une solution de 1,35 mmole de l' α , α -dibromo- β -cêto-sulfone (12) dans 4 ml de CCl_4 anhydre, refroidie à -5°C , on ajoute d'un coup et en agitant 0,56 ml (4,05 mmoles) de triéthylamine. Après 12 heures, la réaction n'évoluant plus (CCM:éther/hexane 1:1), la solution est traitée successivement par 2×10 ml de HCl 2N, 2×10 ml de NaHCO_3 saturé, 3×10 ml d'eau, séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée. Le mélange brut de réaction est purifié sur colonne sèche de silicagel Merck (éther/hexane 1:1). On obtient ainsi 71 mg (13%) de bromoénose se présentant comme une cire jaune pâle.

Rf : 0,68 (hexane/AcOEt 1:1)

0,24 (éther/hexane 1:1)

$[\alpha]_D^{25}$: $-2,28^\circ$ ($C = 1,49$ CHCl_3)

uv(EtOH) : 298 nm ($\epsilon=11220$), 224 nm ($\epsilon=2940$), 205 nm ($\epsilon=3200$)

ir(film) : 1700 épaulé, 1595, 1573, 1494, 1450 (système conjugué $\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{Ph}$), 1385, 1375 cm^{-1} (CMe_2).

rmn : (CDCl_3)

1,37 et 1,56	2xs	2x3p	CMe_2	
3,37	s	3p	OCH_3	
4,42	d	1p	$\text{H}-\text{C}_3$	
4,63	d	1p	$\text{H}-\text{C}_2$	
5,54	d	1p	$\text{H}-\text{C}_4$	
6,13	d	1p	$\text{H}-\text{C}_1$	
de 7,25 à 7,65	m	3p	Ph.	$J_{1,2} = 3,7$ Hz
et 7,7 à 8,0	m	2p		
8,24	s	1p	$\text{H}-\text{C}_6$	$J_{3,4} = 3,9$ Hz

sm : 84 (100), 86 (64,9), 47 (16,9), 88 (10,4), 49 (6,5), 91 (5,2),
 119 (5,2), 121 (4,6), 205 (3,0), 173 (1,0), 369 (0,4) (M+-Me),
 367 (0,3) (M+-Me), 382 (0,3) (M+), 384 (0,1) (M+).

analyse : $C_{17}H_{19}O_5Br$ Calc. : C, 53,28; H, 5,0; Br 20,85%
 MM = 383,25 Trouvé : C, 53,23; H, 5,20; Br 20,99%

CONCLUSION

Au cours de ce travail nous avons vu que les thiosucres sont susceptibles de subir de nombreuses transformations chimiques, soit sur l'atome de soufre lui-même, soit dans son voisinage immédiat, conduisant toutes à des molécules possédant des propriétés très différentes. C'est ainsi qu'un choix raisonné du réactif nous a permis d'oxyder sélectivement soit l'atome de soufre en sulfoxyde ou sulfone, soit uniquement le groupement hydroxyle en cétone, ou enfin d'oxyder simultanément le soufre et la fonction alcool en sulfone et en cétone. Si de plus on tient compte des différents composés halogénés que nous avons obtenus à partir de certains de ces dérivés, la versatilité synthétique de ce type de sucre se trouve encore augmentée.

De ce point de vue, deux molécules nous ont paru particulièrement intéressantes, à savoir le 6-S-benzyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-6-thiohexofurannos-5-ulose, et le 6-S-benzyl-6-chloro-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-6-thiohexofurannos-5-ulose.

En effet, la première nous a permis d'accéder à des ylides du soufre stabilisés, fixés directement sur un sucre, ainsi qu'à un carbène de sucre. Chacun de ces composés conduit à son tour à des sucres portant sur leur extrémité terminale des motifs aussi variés que des cyclopropanes, des insaturations et des hétérocycles.

La deuxième, quant à elle, a donné lieu à des réactions encore plus variées, puisque selon les conditions expérimentales employées elle se comporte différemment. En effet, en présence de réactifs nucléophiles dont l'hétéroatome ne porte qu'un seul hydrogène, l' α -chloro- β -cétosulfure subit une substitution nucléophile simple. Par contre, lorsque l'hétéroatome du nucléophile porte deux hydrogènes, la substitution nucléophile est suivie d'une élimination de benzylmercaptan. Dans ce cas la molécule se comporte donc comme un aldéhyde masqué. Nous sommes donc en présence de la forme stable d'un α -cétaldéhyde. Le caractère polyelectrophile de ce type de sucre est mis en évidence au cours de sa réaction avec différents réactifs binucléophiles. Cette propriété a été mise à profit pour la préparation de différents type de C-nucléosides inversés, dont l'acti-

tivité potentielle antivirale et anticancéreuse est généralement reconnue. Le traitement de la molécule par une base forte modifie profondément sa réactivité, puisqu'elle devient alors essentiellement nucléophile. Son alkylation par des agents électrophiles peut être dirigée soit sur l'oxygène, soit sur le carbone de l'énolate. C'est ainsi que traitée par des réactifs générant des électrophiles durs, nous avons obtenu des éthers ou esters d'énol. Un centre électrophile mou, tel qu'on le rencontre dans les oléfines activées par un accepteur d'électrons (acrylonitrile), attaque préférentiellement le carbone de l'énolate. Sitôt alkylée la molécule retrouve son ancienne propriété électrophile, que nous avons mise à contribution pour la préparation de sucres portant un reste cyclopropanique. Nous sommes donc ici en présence d'une molécule dont le comportement rappelle quelque peu celui des ylides du soufre.

Ces différents thiosucres sont donc des substrats intéressants pour la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone, ou carbone-hétéroatome, ainsi que pour la préparation de certains C-nucléosides inversés, dont l'hétérocycle possède parfois une structure quelque peu exotique.

Pour terminer, relevons encore que les thiosucres ont fait l'objet d'un certain nombre de publications émanant de notre laboratoire [191-194], ainsi que d'une communication au IXème congrès international sur la chimie des sucres [195] (Londres, avril 1978).

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Houben-Weyl; Methoden der Organischen Chemie, 4ème édn, E. Müller, Ed., Vol. IX, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1955, p. 3-915.
- 2) Organic Compounds of Sulfur, Selenium and Tellurium; D.H. Reid, Sr. Reporter, The Chemical Society, London, Vol. 2 (1970-1972), 1973; Vol. 3 (1972-1974), 1975; Vol. 4 (1974-1976), 1977, with D.R. Hogg, Sr. Reporter.
- 3) Sulfur in Organic and Inorganic Chemistry, A. Senning, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York: Vol. 1, 1971; Vols 2,3,1972.
- 4) Topics in Sulfur Chemistry, A. Senning, Ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Vol. 1, 1976; Vols 2, 3, 1977; Vol. 4, 1978.
- 5) Organic Chemistry of Sulfur, S. Oae, Ed., Plenum Press, New York, 1977.
- 6) a) Organic Sulfur Compounds, N. Karash, Ed., Pergamon Press, New York, Oxford, London, Paris, Vol. 1, 1961.
b) The Chemistry of Organic Sulfur Compounds, 1ère édn, N. Karash et C.Y. Meyers, Ed., Pergamon Press, Oxford, London, Edinburgh, New York, Toronto, Sydney, Paris, Braunschweig, Vol. 2, 1966.
- 7) L. Field; Synthesis, 10, 713 (1978).
- 8) B.M. Trost; Chem. Rev., 78, 363 (1978).
- 9) J.G. Tillett; Chem. Rev., 76, 747 (1976)
- 10) R. Mayer; Z. Chem., 16, 260 (1976).
- 11) E. Block; J. Chem. Ed., 48, 814 (1971).
- 12) P.J. Robiquet, F. Boutron; J. Pharm., 17, 279 (1831).

- 13) A.L. Raymond; *Advan. Carbohydr. Chem.*, 1, 129 (1945).
- 14) E.E. Reid; "Organic Chemistry of Bivalent Sulfur", Chemical Publishing Co., Inc., New York, Vol. I, pp. 391-394 (1958); Vol. II, pp. 221-222 (1960); Vol. III, pp. 349-361 (1960).
- 15) D. Horton; dans "Methods in Carbohydrate Chemistry", R.L. Whistler and M.L. Wolfrom, Eds, Academic Press Inc., New York; Vol. 2, pp. 368 et 433 (1963).
- 16) D. Horton, D.H. Hutson; *Advan. Carbohydr. Chem*; 18, 123 (1963).
- 17) J.D. Wander, D. Horton; *Advan. Carbohydr. Chem.*, 32, 15 (1976).
- 18) J. Stanek, M. Cerny, J. Kocourek, J. Pacak; "The Monosaccharides", Academic Press, New York, p. 589 (1963).
- 19) a) W.A. Pryor; "Mechanisms of Sulfur Reactions"; Mc.Graw-Hill, Inc., New York (1962).
 b) N. Karash; "Organic Sulfur Compounds"; Pergamon Press, London, Vol. 1 (1961).
- 20) P. Birgl, R. Schinle; *Ber.*, 65, 1890 (1932).
- 21) a) M.L. Wolfrom, A. Thompson; *J.A.C.S.*, 56, 880 (1934).
 b) M.L. Wolfrom, A. Thompson; *J.A.C.S.*, 56, 1804 (1934)
- 22) W. Schneider, D. Clibbens, G. Hüllwuk, W. Steibelt; *Ber.*, 47, 1258 (1914).
- 23) A.L. Raymond; *J. Biol. Chem.*, 107, 85 (1934).
- 24) F. Wrede; *Z. Physiol. Chem.*, 115, 284 (1921).
- 25) H. Ohle, W. Mertens; *Ber.*, 68, 2176 (1935).
- 26) a) L.D. Hall, L. Hough, R.A. Pritschard; *J. Chem. Soc.*, 1537 (1961)
 b) A.M. Creighton, L.N. Owen; *J. Chem. Soc.*, 1024 (1960)
 c) R.L. Jacobs, R.D. Schuetz; *J. Org. Chem.*, 26, 3472 (1961).

- 27) a) T.J. Adley, L.N. Owen; *Proc. Chem. Soc.*, 418 (1961)
b) J.C.P. Schwarz, K.C. Yule; *Proc. Chem. Soc.*, 417 (1961).
- 28) E. Fischer; *Ber.*, 27, 673 (1894).
- 29) M.L. Wolfrom; "The Carbohydrates; Chemistry and Biochemistry"; W. Pigman and D. Horton, Eds; Academic Press Inc., New York, Vol. IA, p. 356 (1972).
- 30) J.M. Sugihara, *Advan. Carbohydr. Chem.*, 8, 1 (1953).
- 31) N. Le Hong; Thèse CNRS No A.O. 8357, Faculté des Sciences et Techniques, Université de Besançon (France) (1973).
- 32) Y.A. Zhdanov, V.A. Polenov; *Carbohydr. Res.*, 16, 466 (1971).
- 33) C. Cottet, Thèse No 1823, Faculté des Sciences, Université de Genève (1977).
- 34) C. Djerassi, R.R. Engle; *J.A.C.S.*, 75, 3838 (1953).
- 35) S. Wolfe, S.K. Hasan, J.R. Campbell; *Chem. Commun.*, 21, 1420 (1970).
- 36) J. Böeseken, E. Arrias; *Rec. Trav. Chim.*, 54, 711 (1935).
- 37) a) H.H. Szmant, H.F. Harnsberger, F. Krahe; *J.A.C.S.*, 76, 2185 (1954).
b) R. Curci, R.A. Di Prete, J.O. Edwards, G. Modena; *J. Org. Chem.*, 35, 740 (1970).
- 38) C.G. Overberger, R.W. Cummins; *J.A.C.S.*, 75, 4250 (1953).
- 39) K.E. Pfitzner, J.G. Moffatt; *J.A.C.S.*, 87, 5661 et 5670 (1965).
- 40) J.G. Moffatt; *Org. Syn.*, 47, 25 (1967).
- 41) R.E. Harmon, C.V. Zenarosa, S.K. Gupta; *Tetr. Lett.*, 3781 (1969).
- 42) J.M.J. Tronchet, B. Baehler; *Helv. Chim. Acta*, 55, 2112 (1972).
- 43) K. Onodera, N. Kashimura; *Methods Carbohydr. Chem.*, 6, 331 (1972).

- 44) H. Sowa, G.H.S. Thomas; *Can. J. Chem.*, 44, 836 (1966).
- 45) W.H. Pirkle, P.L. Rinaldi; *J. Org. Chem.*, 42, 2080 (1977).
- 46) K. Nishihata, M. Nishio; *Tetrahedron Lett.*, 12, 1041 (1977).
- 47) W.A. Szarek; *Advan. Carbohydr. Chem.*, 28, 225 (1973).
- 48) F. Weygand, E. Klieger, H.J. Bestman; *Chem. Ber.*, 90, 645 (1957).
- 49) D.N. Harpp, P. Mathiapparanam; *J. Org. Chem.*, 37, 1367 (1972).
- 50) G.A. Russell, L.A. Ochrymowycz; *J. Org. Chem.*, 11, 3618 (1969).
- 51) M.L. Wolfrom, D.I. Weisblat; *J.A.C.S.*, 62, 878 (1940).
- 52) M.L. Wolfrom, D.I. Weisblat; *J.A.C.S.*, 62, 3246 (1940).
- 53) a) F. Weygand, H. Ziemann, H.J. Bestmann; *Chem. Ber.*, 91, 2534 (1958).
b) M.L. Wolfrom, H.G. Garg, D. Horton; *J. Org. Chem.*, 29, 3280 (1964).
c) J. Defaye, D. Horton, S.S. Kokrady, Z. Machon; *Carbohydr. Res.*, 43, 265 (1975).
- 54) a) H. Böhme, H. Fischer, R. Frank; *Ann.*, 563, 54 (1949).
b) H. Böhme, H. Gran; *Ann.*, 577, 68 (1952).
- 55) a) W.E. Truce, G.H. Birum, E.T. Mc. Bee; *J.A.C.S.*, 74, 3594 (1952).
b) F.G. Bordwell, B.M. Pitt, *J.A.C.S.*, 77, 572 (1955).
c) F.G. Bordwell, G.D. Cooper, H. Morita; *J.A.C.S.*, 79, 376 (1957).
d) L.A. Paquette; *J.A.C.S.*, 86, 4085 (1964).
- 56) a) D.L. Tuleen, T.B. Stephens; *J. Org. Chem.*, 34, 31 (1969).
b) D.L. Tuleen, V.C. Marcum; *J. Org. Chem.*, 32, 304 (1967).
- 57) H. Zinner, R. Kleeschätzky, P. Neels; *Chem. Ber.*, 98, 1492 (1965).
- 58) N.P. Neureiter; *J. Org. Chem.*, 30, 1313 (1965).

- 59) I. Shahak, E.D. Bergmann; Israel J. Chem., 8, 589 (1970).
- 60) P. Wyman, P.R. Kaufman; J. Org. Chem., 29, 1956 (1964).
- 61) P. Calzavara, M. Cinquini, S. Colonna, R. Fornasier, F. Montanari; J.A.C.S., 95, 7431 (1973).
- 62) S. Bory, R. Lett, B. Moreau, A. Marquet; C.R. Acad. Sci., Ser C, 276, 1323 (1973).
- 63) A. Garbesi, A. Fava; J. Org. Chem., 42, 4029 (1977).
- 64) Ohsaku Masaru; Bull. Chem. Soc. Jap., 48, 707 (1975).
- 65) E. Rouvier, A. Cambon; Org. Mass. Spectrometry, 9, 453 (1974).
- 66) J. Greiner, E. Rouvier, A. Cambon; Org. Mass Spectrometry, 13, 197 (1978).
- 67) V. Kovacik, P. Kovac, R.L. Whistler; Carbohydr. Res., 16, 353 (1971).
- 68) H. Budzikiewicz, C. Djerassi, D.H. Williams; Mass Spectrometry of Organic Compounds, pp. 228, 237 et 286, Holden-Day, San Francisco, 1967.
- 69) a) A. Buchs, A. Glangetas, J.M.J. Tronchet; Helv. Chim.Acta, 57, 1333 (1974).
b) A. Buchs, A. Glangetas, J.M.J. Tronchet; Org. Mass Spectrom., 10, 970 (1975).
c) A. Buchs, A. Glangetas, J.M.J. Tronchet; Biomedical Mass Spectrom, 278 (1976).
d) A. Buchs, A. Glangetas, J.M.J. Tronchet; Org. Mass Spectrom, 12, 402 (1977).
- 70) J.E. Stoddart; "Stereochemistry of Carbohydrates", Wiley Interscience, New York, 1971.
- 71) M. Karplus; J.Chem. Phys., 30, 11 (1959).
- 72) R.J. Abraham, L.D. Hall, L. Hough, K.A. McLauchlan; J. Chem. Soc., 3699, (1962).
- 73) R.U. Lemieux, J.D. Stevens, R.R. Fraser; Canad.J. Chem., 40, 1955 (1962).

- 74) J.D. Stevens, H.G. Fletcher; *J.Org.Chem.*, 33, 1799 (1968).
- 75) J.M. Heap, L.N. Owen; *J. Chem. Soc. C*, 712 (1970).
- 76) J.M. Bourgeois, Thèse No 1562, Faculté des Sciences, Université de Genève (1973).
- 77) J.M.J. Tronchet, T. Nguyen Xuan, à paraître.
- 78) D. Horton, N. Nakadate, J.M.J. Tronchet; *Carbohydr. Res.*, 7, 56 (1968).
- 79) J.M.J. Tronchet, B. Baehler; *Helv. Chim. Acta*, 54, 546 (1971).
- 80) J.M.J. Tronchet, B. Gentile, J. Ohja, G. Moret, D. Schwarzenbach, F. Barbalat-Rey, J. Tronchet; *Carbohydr. Res.*, 59, 87 (1977).
- 81) J.M.J. Tronchet, T. Nguyen Xuan; *Carbohydr. Res.*, 67, 469 (1978).
- 82) M. Rama Rao, A.A. Bothner-By; *Org. Magn. Res.*, 8, 329 (1976).
- 83) J.A. Pople, A.A. Bothner-By; *J. Chem. Phys.*, 42, 1339 (1965).
- 84) R. Cahill, R.C. Cookson, T.A. Crabb; *Tetrahedron*, 25, 4681 et 4711 (1969).
- 85) S. Sternhell; *Quart. Rev.*, 23, 236 (1969).
- 86) G.J. Karabatsos, D.J. Fenoglio; *Topics in Stereochem.*, 5, 167 (1970).
- 87) A. Rauk, E. Buncl, R.Y. Moir, S. Wolfe; *J.A.C.S.*, 87, 5499 (1965).
- 88) H. Ohle, E. Dickhauser; *Ber.*, 58, 2593 (1925).
- 89) Y.A. Zhdanov, V.A. Polenov; *Carbohydr. Res.*, 16, 466 (1971).
- 90) B. Loev, M.M. Goodman; *Chem. and Ind.* 2026 (1967).
- 91) J.M.J. Tronchet, J. Tronchet; *Helv. Chim. Acta*, 53, 1174 (1970).
- 92) W. Frank, J. Wiczorkowski, N.A. Hughes, J. Baddiley; *Proc. Chem. Soc.*, 449 (1961).

- 93) J. Baddiley, W. Frank. N.A. Hughes, J. Wiezcorkowski; J. Chem. Soc., 1999 (1962).
- 94) J.A. Secrist III, Shang-Ren Wu; J. Org. Chem., 42, 4084 (1977).
- 95) R.W. La Rochelle, B.M. Trost, L. Krepski; J. Org. Chem., 36, 1126 (1971).
- 96) C.R. Hauser, S.W. Kantor, W.R. Brasen; J.A.C.S., 75, 2660 (1953).
- 97) a) K.W. Ratts, A.N. Yao; J. Org. Chem., 31, 1185 (1966).
b) A.J. Speziale, C.C. Tung, K.W. Ratts, A.N. Yao; J.A.C.S., 87, 3460 (1965).
- 98) a) E.J. Corey, M. Chaykovsky; J.A.C.S., 87, 1353 (1965).
b) M.J. Hatch; J. Org. Chem., 34, 2133 (1969).
- 99) K.K. Andersen; Chem. Comm., 1051 (1971).
- 100) B.M. Trost, H.C. Arndt, J.A.C.S., 95, 5288 (1973).
- 101) B.M. Trost; Fortschr. Chem. Forsch., 41, 1-29 (1973).
- 102) E.J. Corey, W. Oppolzer; J.A.C.S., 86, 1899 (1964).
- 103) Y. Yamo, T. Okonogi, M. Sunaga, W. Tagaki; Chem. Comm., 527 (1973).
- 104) A. Merz, G. Märkl; Angew. Chem., 85, 867 (1973).
- 105) G.B. Payne; J. Org. Chem., 32, 3351 (1967).
- 106) D. Darwish, R.L. Tomilson; J.A.C.S., 90, 5938 (1968).
- 107) K.W. Ratts; J. Org. Chem., 37, 848 (1972).
- 108) W.G. Phillips, K.W. Ratts; J. Org. Chem., 35, 3144 (1970).
- 109) A.W. Johnson, R.T. Amel; Can. J. Chem., 46, 461 (1968).

- 110) S.H. Smallcombe, R.J. Holland, R.H. Fish, M.C. Caserio;
Tetrahedron Lett., 5987 (1968).
- 111) J. Casanova Jr, D.A. Rutolo Jr; Chem. Commun., 1224 (1967).
- 112) K. Kondo, D. Tunemoto; Chem. Commun., 1361 (1970).
- 113) K.W. Ratts; Tetrahedron Lett., 4707 (1966).
- 114) A.F. Cook, J.G. Moffatt; J.A.C.S., 90, 740 (1968).
- 115) C.J. Johnson, C.W. Schroeck, J.R. Shanklin; J.A.C.S., 95,
7424 (1973).
- 116) T. Durst, R. Viaw, R. Van Den Elzen, C.H. Nguyen; Chem. Comm., 1334
(1971).
- 117) M. Yoshimine, M.J. Hatch; J.A.C.S., 89, 5831 (1967).
- 118) J. Gosselck, G. Schmidt, L. Beress, H. Schenk; Tetrahedron Lett.,
331 (1968).
- 119) C.E. Cook, R.C. Corley, M.E. Wall; J. Org. Chem., 33, 2789 (1968).
- 120) J.M.J. Tronchet, O.R. Martin, résultats non publiés.
- 121) G. Opitz; Angew. Chem., 79, 161 (1967).
G. Opitz; Angew. Chem. Internat. Edit. 6, 107 (1967).
N.H. Fischer; Synthesis, 8, 393 (1970).
- 122) Y. Ito, M. Okano, R. Oda; Tetrahedron, 23, 2137 (1967).
- 123) U. Schöllkopf, G. Ostermann, J. Schossig; Tetrahedron Lett., 2619
(1969).
- 124) H. Iwamura, M. Iwamura, T. Nishida, M. Yoshida, J. Nakayama;
Tetrahedron Lett., 63 (1971).

- 125) J.E. Baldwin, W.F. Erickson, R.E. Hackler, R.M. Scott;
Chem. Comm., 576 (1970).
- 126) J.L. Pierre, P. Arnaud; Bull. Soc. Chim., 1690 (1966).
- 127) J.L. Pierre, P. Guillaud, R. Barlet, P. Arnaud; Ann. Chim., 6,
331 (1971).
- 128) J.F. Toccane; Tetrahedron, 28, 389 (1972).
- 129) W.G. Dauben, R.E. Wolf; J. Org. Chem., 35, 374 (1970).
- 130) J.C. Bourmanne, G. Leroy, J. Weiler 26, 2281 (1970).
- 131) N.L. Bauld, R. Gordon, J. Zoeller; J.A.C.S., 89, 3948 (1967).
- 132) D.S. Kabakoff, E. Namanworth; J.A.C.S., 92, 3234 (1970).
- 133) H. Nozaki, M. Takaku, Y. Hayasi, K. Kondo; Tetrahedron, 24, 6536
(1968).
- 134) W.R. Bamford, T.S. Stevens; J. Chem. Soc., 4735 (1952).
- 135) J.W. Powell, M.C. Whiting; Tetrahedron, 7, 305 (1959).
- 136) R.M. Shapiro, J.H. Duncan, J.C. Clopton; J.A.C.S., 89, 471
et 1442 (1967).
- 137) A. Nickon, N.H. Werstiuk; J.A.C.S., 88, 4543 (1966).
- 138) D.M. Lemal, A.J. Fry; J. Org. Chem., 29, 1673 (1964).
- 139) H. Nozaki, R. Noyora, K. Sisido; Tetrahedron, 20, 1125 (1964).
- 140) C.C. Leznoff; Can. J. Chem., 46, 1152 (1968).
- 141) E.L. Eliel, N.L. Allinger, S.J. Angyal, G.A. Morrison;
"Conformational Analysis", Interscience Publishers (1965).

- 142) G.P. Newsoroff, S. Sternhell; *Tetrahedron Lett.*, 6117 (1968).
- 143) L.M. Jackman, S. Sternhell; "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", 2nd éd., Pergamon Press, Braunschweig 1969.
- 144) M. Barfield, R. Spear, S. Sternhell; *Chem. Rev.* 76, 595 (1976).
- 145) L.F. Fieser, M. Fieser; "Reagents of Organic Synthesis", John Wiley and Sons, p. 729 (1967); Ref. 43.
- 146) A.N. de Belder; *Adv. Carbohydr. Chem.*, 20, 219 (1965).
- 147) S. Patai, *The Chemistry of Functional Groups; The Chemistry of the Carbonyl Group*; Interscience Publishers, John Wiley and Sons, Vol. 1, p. 184 (1966).
- 148) E.D. Hughes, C.K. Ingold; *J. Chem. Soc.*, 244 (1935).
- 149) P. Ballinger, P.B.D. de la Mare, G. Kohnstam, B.M. Prestt; *J. Chem. Soc.*, 3641 (1955).
- 150) P. Salomaa; *Acta Chem. Scand.*, 8, 744 (1954).
- 151) R.M. Rowell, R.L. Whistler; *Carbohydr. Res.*, 5, 337 (1967).
- 152) W.R. Kirner; *J.A.C.S.*, 50, 2446 (1928).
- 153) R.W. Alder, R. Baker, J.M. Brown; *Mechanism in Organic Chemistry*; Wiley Interscience, John Wiley and Sons; p. 199 (1971).
- 154) L.J. Bellamy, L.C. Thomas, R.L. Williams; *J. Chem. Soc.*, 3704 (1956)
- 155) R.N. Jones, E. Spinner; *Can. J. Chem.*, 36, 1020 (1958).
W.E. Doering, A.K. Hoffmann; *J.A.C.S.*, 77, 521 (1955).

- 156) a) E. Bunce1, dans Reaction Mechanisms in Organic Chemistry; Monograph 9; Carbanions: Mechanistic and Isotopic Aspects; C. Eaborn and N.B. Chapman Edit.; Elsevier CO. Amsterdam; 1975, p. 60, et références citées.
b) E. Bunce1, ibid, p. 42.
- 157) A. Rauk, L.C. Allen, K. Mislow; Angew. Chem. Internat. Ed., 9, 400 (1970).
- 158) J.M. Lehn; Fortschr. Chem. Forsch., 15, 311 (1970).
- 159) J.B. Lambert; Top. Stereochem., 6, 19 (1971).
- 160) R.D. Baechler, J.D. Andose, J. Stackhouse, K. Mislow; J.A.C.S., 94, 8060 (1972).
- 161) H.O. House; Modern Synthetic Reactions, W.A. Benjamin Inc., 2nd Ed., 1972, p. 520 et références citées.
- 162) a) R.G. Pearson; Hard and Soft Acids and Bases, Dowden, Hutchinson and Ross, Inc., Stroudsburg, Pennsylvania, 1973.
b) Tse-Lok Ho; Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry, Academic Press, New York, 1977.
- 163) H. Booth; Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, 5, 149 (1969).
- 164) D.J. Cram, F.A. Abd Elhafez; J.A.C.S., 74, 5828 (1952).
- 165) K.R. Hanson; J.A.C.S., 88, 2731 (1966).
- 166) B.T. Gillis, J.D. Hagarty; J.A.C.S., 87, 4576 (1965).
- 167) C. Djerassi; J.A.C.S., 71, 1003 (1949).
- 168) P. Wieland; Helv. Chim. Acta, 53, 171 (1970).

- 169) P. Geneste, G. Lamaty, J.P. Roque; *Tetrahedron*, 27, 5561 (1971).
- 170) Th. Severin, H. Poehlmann; *Chem. Ber.*, 111, 1564 (1978).
- 171) A. Eschenmoser, D. Felix, G. Ohloff; *Helv. Chim. Acta*, 50, 708 (1967).
J. Schreiber, D. Felix, A. Eschenmoser, M. Winter, F. Gautschi,
J.H. Schulte-Elte, E. Sundt, G. Ohloff, J. Kalvoda, H. Kaufmann,
P. Wieland, G. Anner; *Helv. Chim. Acta*, 50, 2101 (1967).
- 172) J. Firl, W. Runge, W. Hartmann; *Angew. Chem. Internat. Edit.* 13,
270 (1974).
- 173) A. Ishizu, B. Lindberg, O. Theander; *Carbohydr. Res.*, 5, 329 (1967).
- 174) O. Theander; *Advan. Carbohydr. Chem.*, 17, 223 (1962).
- 175) B. Lindberg, O. Theander; *Acta Chem. Scand.*, 22, 1782 (1968).
- 176) L. Löwendahl, G. Peterson, O. Samuelson; *Acta Chem. Scand.*,
Ser. B, 29, 526 (1975).
- 177) L.-A. Lindström, O. Samuelson; *Carbohydr. Res.*, 64, 57 (1978).
- 178) H.E. Ungnade, G. Fritz, L.W. Kissinger; *Tetrahedron*, 19,
Supl. 1, 234 (1963).
- 179) G.J. Karabatsos, R.A. Taller; *Tetrahedron*, 24, 3347 (1968).
- 180) G.J. Karabatsos, R.A. Taller; *Tetrahedron*, 24, 3923 (1968).
- 181) E. Lustig; *J. Phys. Chem.*, 65, 491 (1961).
- 182) A.C. Huitric, W.F. Tragger; *Tetrahedron Lett.*, 825 (1966).
- 183) G.G. Kleinspehn, J.A. Jung, S.A. Studniarz; *J. Org. Chem.*, 32,
460 (1967).
- 184) J.M.J. Tronchet, F. Barbalat-Rey, N. Le Hong; *Helv. Chim. Acta*, 54,
2615 (1971).

- 185) a) A. Hantzsch et coll.; Ann., 249, 35 (1888), et travaux antérieurs.
b) B.S. Friedmann, M. Sparks, R. Adams; J.A.C.S., 59, 2262 (1937).
c) J.R. Byers, J.B. Dickey; Org. Syn. Coll. Vol. 2, 31 (1943).
d) G. Schwarz; Org. Syn. Coll. Vol. 3, 332 (1955).
- 186) a) A. Babadjamian, J. Metzger, M. Chanon; J. Heterocycl. Chem., 12, 643 (1975).
b) A. Babadjamian, R. Gallo, J. Metzger, M. Chanon; J. Heterocycl. Chem., 13, 1205 (1976).
c) G. Westphal, H.J. Johns, L. Meinecke, C. Milbradt, F.G. Weber; J. Prakt. Chem., 318, 875 (1976).
d) E. Campaigne, T.P. Selby; J. Heterocycl. Chem., 15, 401 (1978).
- 187) a) H. Beyer, H. Höhn, W. Lässig; Ber., 85, 1122 (1952).
b) H. Beyer, G. Henseke, W. Liebenow; Ber., 86, 10 (1953).
c) H. Beyer, U. Schultz; Ber., 87, 78 (1954).
d) G. Henseke, U. Krüger; Ber., 88, 1640 (1955).
e) J.B. Lee, B.F. Scanlon; Tetrahedron, 25, 3413 (1969).
- 188) M. Fuertes, M.T. Garcia-Lopez, G. Garcia-Munoz, R. Madronero; J. Carbohydr. Nucleosides and Nucleotides, 2, 277 (1975).
- 189) F. Chioccare, L. Oliva, G. Prota; Synthesis, 744 (1978).
- 190) F. Asinger, F.J. Schmitz, S. Reichel; Liebigs Ann. Chem., 652, 50 (1962).
- 191) J.M.J. Tronchet, B. Baehler, H. Eder, N. Le Hong, F. Perret, J. Poncet, J.B. Zumwald; Helv. Chim. Acta, 56, 1310 (1973).
- 192) J.M.J. Tronchet, H. Eder; Helv. Chim. Acta, 58, 1507 (1975).

- 193) J.M.J. Tronchet, H. Eder; *Helv. Chim. Acta*; 58, 1799 (1975)
- 194) J.M.J. Tronchet, H. Eder; *Helv. Chim. Acta*, 61, 2254 (1978).
- 195) H. Eder, J.M.J. Tronchet; communication au IXème congrès international de la chimie des sucres; Londres, 10-14 avril 1978, abstract No B 25.

